

**Aus dem Medizinischen Zentrum für Operative Medizin
Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. M. Rothmund
des Fachbereichs Medizin
der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg**

**Patientenzufriedenheit nach Reoperation bei
primärem Hyperparathyreoidismus:
Perioperative Daten
und Nachuntersuchungsergebnisse**



Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg**

**vorgelegt von
Ina U. Nicklaus-Wollenteit
geb. Wollenteit
aus Frankfurt am Main
Marburg, 2007**

Gewidmet meiner Mutter,
daß ich meinen Weg so gehen konnte.

**Aus dem Medizinischen Zentrum für Operative Medizin
Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. M. Rothmund
des Fachbereichs Medizin
der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg**

**Patientenzufriedenheit nach Reoperation bei
primärem Hyperparathyreoidismus:
Perioperative Daten
und Nachuntersuchungsergebnisse**



Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg**

**vorgelegt von
Ina U. Nicklaus-Wollenteit
geb. Wollenteit
aus Frankfurt am Main
Marburg, 2007**

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am: 31.10.2007
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. med. M. Rothmund
Referent: Herr Prof. Dr. med. Chr. Hasse
1. Korreferent: Frau PD Dr. med. A. Morin

Inhaltsverzeichnis	1
1 INHALTSVERZEICHNIS	1
2 EINLEITUNG	5
2.1 Zur Bedeutung des Hyperparathyreoidismus	5
2.2 Historische Entwicklung	7
2.3 Der Hyperparathyreoidismus	8
2.3.1 Definition	8
2.3.2 Epidemiologie	11
2.3.3 Physiologie und Pathophysiologie	11
2.4 Klinik	13
2.4.1 Symptomevaluation	16
2.5 Diagnostik	17
2.5.1 Lokalisationsdiagnostik	18
2.6 Therapie	25
2.6.1 Konservative Therapie	25
2.6.2 Operative Therapie	25
2.6.2.1 Anatomie und Operationssitus	28
2.7 Prognose	29
3 ZIELSETZUNG	31
4 PATIENTEN UND METHODIK	33
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	33
4.2 Datenerhebung	34
4.2.1 Durchführung der Nachuntersuchung	35
4.2.2 Laborparameter	37
4.3 Datenauswertung und Statistik	39

Inhaltsverzeichnis	2
5	5
ERGEBNISSE	42
5.1 Patientenkollektiv	42
5.1.1 Erst- und Reoperationen	42
5.1.2 Verteilung weiblicher und männlicher Patienten	43
5.1.3 Altersverteilung	44
5.2 Medizinische Ausgangssituation	46
5.2.1 Anzahl der Voroperationen	46
5.2.2 Persistierender oder rekurrenter Hyperparathyreoidismus	47
5.2.3 Zeitintervall zur letzten Reoperation	48
5.2.4 Symptomdokumentation präoperativ	49
5.2.5 Präoperativ asymptomatische Patienten	50
5.2.6 MEN-Erkrankungen	50
5.2.7 Laborparameter präoperativ	50
5.3 Lokalisationsdiagnostik	52
5.3.1 Bildgebende Verfahren	52
5.4 Therapie - Reoperation	53
5.4.1 Operative Gegebenheiten	53
5.4.2 Entnommenes Gewebe	54
5.4.3 Replantation/ Autotransplantation	55
5.4.4 Typische und atypische Lokalisation	56
5.4.5 Histopathologischer Befund	58
5.5 Postoperativer Verlauf	58
5.5.1 Laborparameter postoperativ	58
5.5.2 Kalziumsubstitution	61
5.5.3 Autotransplantationen	61
5.5.3.1 Kasuistik Hyperkalzämie postoperativ	61
5.5.4 Recurrensparesen	62

Inhaltsverzeichnis	3
5.5.4.1 Kasuistik Recurrensparese	63
5.5.5 Stationärer Aufenthalt	63
5.5.6 Mortalität	64
5.6 Nachuntersuchungsergebnisse	64
5.6.1 Teilnahme an der Nachuntersuchung	64
5.6.2 Abstand zwischen Reoperation und Nachuntersuchung	66
5.6.3 Laborparameter bei der Nachuntersuchung	66
5.6.3.1 Laborparameter prä-, postoperativ und bei der Nachuntersuchung	67
5.6.3.2 Gegenüberstellung der Laborwerte geheimer und nicht geheimer Patienten	69
5.6.3.3 Heilungsrate der telefonisch befragten Patienten	70
5.6.4 Symptomatik anhand der modifizierten SF-36-Evaluation	71
5.6.4.1 Symptombesserung nach der Reoperation	76
5.6.4.2 Symptomatik postoperativ	91
5.7 Zufriedenheit und Benefit	100
5.7.1 Patientenzufriedenheit	100
5.7.1.1 Kasuistik von vier Patienten	101
5.7.1.2 Zufriedenheit geheimer und nicht geheimer Patienten	102
5.7.2 Postoperative Symptome der unzufriedenen Patienten	104
6 DISKUSSION	113
6.1 Hypothese und Studienkonzept	113
6.2 Die Nachuntersuchung	114
6.2.1 Merkmale des Kollektivs	114
6.2.2 Symptome und Laborbefunde	116
6.2.3 Zufriedene und unzufriedene Patienten	117
6.2.4 Verlauf der Laborparameter	118

Inhaltsverzeichnis	4
6.3 Operative Therapie	121
6.3.1 Indikation und operative Anamnese	121
6.3.2 Heilungsrate	122
6.3.3 Persistierender und rezidivierender pHPT	123
6.3.4 Ursachen der Reoperationen	123
6.3.5 Morbidität	127
6.4 Befindlichkeits-Evaluation	131
6.4.1 Symptomerfassung mittels modifizierter SF-36-Evaluation	131
6.4.2 Asymptomatische Patienten	135
6.4.3 Ursachen für Unzufriedenheit	136
6.5 Therapieangebot	138
6.6 Schlußfolgerung	139
7 ZUSAMMENFASSUNG	140
7.1 Zusammenfassung	140
7.2 Abstract (Zusammenfassung in englischer Sprache)	142
8 LITERATURVERZEICHNIS	144
9 ANHANG	171
9.1 Liste der Abkürzungen	171
9.2 Fragebogen zur Nachuntersuchung	173
9.3 Tabellen-Verzeichnis	176
9.4 Grafik-Verzeichnis	178
9.5 Bildanhang	179
9.6 Veröffentlichungen	180
9.7 Verzeichnis der akademischen Lehrer	181
9.8 Danksagung	182

2 Einleitung

2.1 Zur Bedeutung des Hyperparathyreoidismus

Der Hyperparathyreoidismus ist heute, nach Diabetes mellitus und den Erkrankungen der Schilddrüse, die dritthäufigste endokrinologische Erkrankung (World Health Organisation). Die Prävalenz liegt mit 0,1 - 0,5% ähnlich hoch wie bei Colorektalem Karzinom (Christensson et al., 1976; Adami, 1988; Wagner, 1990). Hyperkalzämie wird meist bei ansonsten gesunden Patienten diagnostiziert, wobei die häufigste zugrundeliegende Ursache Hyperparathyreoidismus ist (Kearns et al., 2002). Zu dieser Zunahme der Diagnose im Vergleich zu früher kommt es durch ausgereifere Möglichkeiten, das Krankheitsbild zu erkennen, wodurch viel häufiger schon ein Frühstadium erfaßt werden kann (Christensson et al., 1976; Heath, 1991). Vor allem durch die routinemäßige Bestimmung des Serumkalziumspiegels seit der Einführung der Laborautomaten in den siebziger Jahren ist der Anteil der sogenannten asymptomatischen Patienten, Patienten ohne Symptome oder Komplikationen, mit einem primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) von 18% auf bis zu 51% gestiegen (Heath et al., 1980; Wagner et al., 1990). Diese Patienten sind der Beobachtung mancher Autoren zufolge allerdings nur zu 5% tatsächlich asymptomatisch, da die Mehrzahl der Patienten postoperativ eine Verbesserung von Symptomen angab, die erst durch die Operation als krankheitsassoziiert erkannt wurden (Chan et al., 1995; Rothmund et al., 1999; Hasse et al., 2000). Aus diesem Grund und aufgrund der verkürzten Lebenserwartung durch Folgeschäden des pHPT, werden alle Patienten für eine Operation evaluiert und, sofern kein erhöhtes Risiko für Narkose und Operation vorliegt, der Parathyreoidektomie zugeführt (Hedbäck et al., 1990; Hedbäck et al., 1991; Willeke et al., 1997). Sivula erkannte, daß die krankheitsbedingt geringere Lebenserwartung auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen ist, und auch bei milden oder asymptomatischen Verläufen die Mortalität durch das langjährige Fortbestehen des pHPT erhöht ist (Sivula et al., 1996). Dies spricht für eine frühzeitige chirurgische Therapie, mit Ausnahme geriatrischer Patienten, die sich mit milder und stabiler

Ausprägung der Erkrankung präsentieren. Paterson und Mitarbeiter untersuchten 14 Patienten, deren pHPT über 5 bis 23 Jahre non-operativ behandelt wurde, und kamen zu dem Schluß, daß die konservative Therapie eines asymptomatischen pHPT eine vertretbare Option ist, da bei den Untersuchten keine wesentliche Verschlechterung festgestellt werden konnte (Paterson et al., 1984). Fortgeschrittenes Lebensalter alleine stellt allerdings keine Kontraindikation für die operative Therapie dar, wenn Symptome und Hyperkalzämie (von über 2,8mmol/l oder 11,2mg/100mg) gegeben sind (Tibblin et al., 1983). Hinzu kommt, daß Diagnostik und definitive Therapie kosteneffektiver sind, als Kontrolluntersuchungen über (mehr als 5,5) Jahre hinweg (Heath et al., 1980).

Die Erfolgsrate dieses Eingriffs liegt in der Hand des erfahrenen Chirurgen zwischen 95 - 99%, in Abteilungen, die weniger als 10 Operationen pro Jahr durchführen, sind es dagegen 60 - 70% (Oertli et al., 1995; Willeke et al., 1997; Rothmund et al., 1999; Spelsberg et al., 1999; Walgenbach et al., 1999; Frilling et al., 2001) (siehe Tabelle 2: „Erstoperation“). Aufgrund der genannten Umstände machen Vollbilder des Hyperparathyreoidismus heute weniger als 10% der Erkrankungen aus (Rothmund, 1991). Die Häufigkeit von Urolithiasis ist von 51% auf 4% gefallen und die Maximalform der Skelettbeteiligung, Ostitis fibrosa generalisata, kommt kaum noch zur Ausprägung (Heath et al., 1980; Ziegler, 1999).

Etwa 3 - 8% der Patienten bedürfen einer Reoperation, wobei die Reoperation oft wesentlich schwieriger, diagnostisch aufwendiger, für die Patienten belastender, weniger erfolgreich und mit einer höheren Komplikationsrate behaftet ist (Auguste et al., 1990; Willeke et al., 1997; Rothmund et al., 1999).

Die Erst- und vor allem die Reoperation sollte im Optimalfall an einem Zentrum, das alle diagnostischen Möglichkeiten einschließlich histologischer Schnellschnittuntersuchung, intraoperativem Parathormon (PTH) Schnelltest, Sonographie, Neuromonitoring zur Schonung des Nervus laryngeus recurrens und Kryokonservierung von Epithelkörperchen (EK)- Gewebe bereithält und durch einen erfahrenen Chirurgen, der auf Parathyreoidektomie spezialisiert ist, durchgeführt werden (Granberg et al., 1986; Spelsberg et al., 1999).

2.2 Historische Entwicklung

Sir Richard Owen entdeckte 1849 bei der Präparation eines indischen Rhinoceros „a small compact yellow glandular body [which] was attached to the thyroid at the point where the veins emerge“ und beschrieb somit in seinem Sektionsbefund makroskopisch die Nebenschilddrüse (Owen, 1862).

Ihren Namen „Nebenschilddrüsen“ („Glandulae parathyreoideae“) bekamen sie allerdings erst durch Ivar Sandström, dessen makroskopische und mikroskopische Untersuchungen der Epithelkörperchen von Tier und Mensch 1880 publiziert wurden (Sandström, 1879 - 1880). Gley beschrieb 1891 den Zusammenhang zwischen Tetanien und den Glandulae parathyreoideae, die nach deren Entfernung auftraten (Gley, 1891). Parallel dazu schilderte von Recklinghausen das Krankheitsbild der Ostitis fibrosa cystica generalisata. In den darauf folgenden Jahren wurden weitere Zusammenhänge zwischen Kalziumstoffwechsel, Knochenerkrankungen und der Nebenschilddrüse erkannt. In den Jahren 1924 und 1925 gelang es Hanson und Collip wirksames Parathyreoidea- Extrakt herzustellen (Hanson, 1924; Collip, 1925; Rothmund, 1991).

Die chirurgische Nebenschilddrüsentherapie begründete Felix Mandl, der 1925 die erste erfolgreiche Parathyreoidektomie bei primärem Hyperparathyreoidismus durchführte, sowie 1932 die erste Reintervention bei pHPT in Europa (Mandl, 1926; Mandl, 1933). Ebenfalls im Jahre 1932 fand die erste Reoperation bei persistierendem pHPT mit Sternotomie durch Churchill und Cope statt (Cope, 1941; Spelsberg et al., 1999).

Cope führte 1935 die Technik der subtotalen Parathyreoidektomie bei Vierdrüsenhyperplasie ein. Von Stanbury wurde diese Technik 1960 erstmals auch bei sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) angewandt (Stanbury, 1960). Zwischenzeitlich waren 1947 durch Rogers gastro-intestinales Ulcus und 1957 durch Cope Pankreatitis als Folgeerkrankungen des pHPT beschrieben worden (Rogers, 1947; Cope, 1957).

Wiederum Cope war es, der 1958 Hauptzellhyperplasie als häufigste Form der Nebenschilddrüsenhyperplasie erkannte (Cope, 1958).

Die Entwicklung des Radioimmunoassays zur Bestimmung des Parathormonspiegels (PTH) durch die Arbeitsgruppe Berson und Mitarbeiter 1963, brachte großen diagnostischen Fortschritt. Es gelang, auch die Molekülstruktur des PTH's weiter zu entschlüsseln, was vollständig erst Keutmann 1978 glückte (Keutmann et al., 1978). Wells und Mitarbeiter führten 1975 die erste totale Parathyreoidektomie bei sHPT mit autologer Epithelkörperchen-Transplantation durch (Wells, 1976). Zwei Jahre später erfolgte durch die gleiche Arbeitsgruppe die erste erfolgreiche EK-Transplantation nach Kryokonservierung. Seit 1985 ist durch Blind die klinische Anwendung eines humanen Antikörpers möglich, der das Gesamtmolekül (1 - 84) des PTH meßbar macht, so daß die Bestimmung von PTH intakt Standard wurde (Blind et al., 1987; Rothmund, 1991).

2.3 Der Hyperparathyreoidismus

2.3.1 Definition

Hyperparathyreoidismus (HPT) bezeichnet zunächst nur eine Überfunktion der Nebenschilddrüse. Pathologisch ist dies erst ab einer bestimmten Dauer und Intensität, da eine PTH- Mehrsekretion die adäquate physiologische Antwort auf eine verminderte Serumkalziumkonzentration darstellt. Woolf definiert den pHPT als Hypersekretion von PTH ausserhalb der Kontrolle normaler Feedback-Mechanismen (Woolf, 1998). Folgende Definition wird der Tatsache gerecht, daß der PTH- Exzess nicht immer zu einer klinischen Manifestation führen muß und daß es aufgrund einer Endorganresistenz bei dem Krankheitsbild des Pseudohypoparathyreoidismus trotz der Übersekretion von PTH zu hypoparathyreoten Zuständen kommt. „Der HPT ist somit als Zustand einer chronischen Parathormon-Übersekretion mit der Möglichkeit von Krankheitssymptomen durch eine gesteigerte wirksame, aber auch unwirksame Hormonaktivität zu verstehen“ (Rothmund, 1991).

Der akute pHPT, die hyperkalzämische Krise oder Parathyreotoxikose, kann als Erstmanifestation oder im Verlauf eines schon bekannten pHPT auftreten, bei dem es zu einer Kalziumexposition oder anderweitigen

Stoffwechselveränderung, wie z.B. Hypovolämie gekommen ist. Meist verläuft der HPT jedoch chronisch, wobei drei Formen unterschieden werden: Zunächst der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) und der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT). Während beim pHPT bei ursprünglich normalem Serumkalziumspiegel eine autonome PTH- Mehrsekretion ohne erkennbare Ursache vorliegt, basiert die Überfunktion der Nebenschilddrüsen beim sHPT kompensativ auf einer chronischen Hypokalzämie, z.B. bei Niereninsuffizienz. Auch nach Nebenschilddrüsen (NSD)- Operation stimuliert die Niereninsuffizienz weiterhin das verbliebene NSD- Gewebe und kann zu erneuter und persistierender Überfunktion führen (Wagner et al., 1987). Aus sHPT kann nach längerem Bestehen der reaktiven Überfunktion tertiärer Hyperparathyreoidismus resultieren. Hierbei ist eine Autonomie des Sekretionsverhaltens eingetreten.

Sehr selten ist rezidivierender Hyperparathyreoidismus auf sogenannte Parathyreomatose zurückzuführen. Es handelt sich dabei um NSD- Gewebe, daß intraoperativ während einer vorausgegangenen NSD- Operation versprengt wurde und in Fett, Bindegewebe oder Muskulatur anwachsen kann. Dies kann durch erneute operative Therapie entfernt werden (Kollmorgen et al., 1994).

Als wichtige Differentialdiagnose im Rahmen der Diagnostik des pHPT sollte Tumorhyperkalzämie ausgeschlossen werden, die auch als Pseudo-HPT oder ektopter HPT bezeichnet wird. Dabei wird nur selten echtes PTH paraneoplastisch produziert, vielmehr wird vor allem durch epitheliale (nichtparathyreoidale) Tumoren, wie bronchiales Plattenepithelkarzinom, das Parathyroid Hormon Related Protein (PTHrP) oder PTH- like peptide (PLP) produziert. Dabei handelt es sich um verschiedene Peptide, die in einigen Aminosäuren mit dem PTH übereinstimmen. Sie können am PTH-Rezeptor die gleiche Wirkung entfalten, wodurch es zur Tumorhyperkalzämie kommt.

Beim pHPT sind die Ursachen für die Überfunktion noch nicht vollends geklärt. Das häufigere Auftreten bei Frauen, vor allem in der Postmenopause, hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß die Sexualhormone an der Regulation der Nebenschilddrüsentätigkeit beteiligt sind. Es ist allerdings an Patienten, die ein Rezidiv nach erfolgreicher Erstoperation und normokalzämischem Intervall

aufwiesen, darüber hinaus eine genetische Prädisposition zur Adenombildung der Parathyroidea vermutet worden (Rudberg et al., 1986; Ziegler, 1991).

Nebenschilddrüsenadenome liegen etwa 75% der pHPT- Fälle zugrunde. Ein Adenom wiegt zwischen 0,5 - 5,0g (normales EK 25 - 50mg) und betrifft am häufigsten die unteren NSD (siehe Bildanhang, Abbildung 1). Hyperplasie ist in etwa 15% der Fälle zu finden. Ein Nebenschilddrüsenkarzinom tritt durch maligne Neoplasie eines Zellklons in etwa 1% der Fälle auf. Häufigeres Auftreten wurde nach vorangegangener Halsbestrahlung beobachtet (Rothmund, 1991; Ziegler, 1999). Siehe Tabelle 1, „Häufigkeit von Adenom, Hyperplasie und Karzinom“.

Tab. 1: Häufigkeit von Adenom, Hyperplasie und Karzinom

	Patienten	Adenom	multiple Adenome	Hyperplasie	Karzinom
Fritsch et al., 1982	126	86,5%	4,8%	0,8%	4,8%
Rudberg et al., 1986	441	77%	1,1%	18%	0,2%
Wahl/Röher, 1987	122	61,2%	3,4%	33,6%	1,7%
Rothmund, 1989	544	85,3%	4,4%	9,9%	0,4%
Funke et al., 1997	414	76,5%	6,8%	15,9%	0,8%
Spelsberg/ Peller- Sautter, '99	1634	70,5%	2,8%	26,5%	0,2%

Genetisch veranlagt ist zudem der familiär vorkommende pHPT, der immer in Form einer Vierdrüsenhyperplasie und bereits im Neugeborenenalter auftritt. Auch dem Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN)- Syndrom liegen genetische Defekte zugrunde, wobei im Rahmen der beiden Syndrome MEN-I und MEN-IIa ein pHPT auftreten kann (Bartsch et al., 2000; Dotzenrath et al., 2001). Im Falle des MEN-I (Wermer-Syndrom) findet sich zu 90% eine Nebenschilddrüsenbeteiligung, meist als Vier-Drüsen-Hyperplasie und seltener in Form eines Adenoms. Bei MEN-IIa (Sipple- Syndrom) beträgt die Häufigkeit eines assoziierten pHPT 10% (Dotzenrath et al., 2001).

2.3.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des pHPT liegt zwischen 0,2 - 4,4 pro 1000 Einwohner. Bei großen Screeninguntersuchungen in Schweden war in den Jahren 1971 - 1973 eine Prävalenz von 3,6‰ im gesamten Kollektiv gefunden worden. Die höchste Prävalenz fand sich unter postmenopausalen Frauen mit einem Gipfel von 13‰ bei 60-63 jährigen. Bei den 50-63 jährigen weiblichen Patienten betrug die Prävalenz 10,3‰, im Vergleich zu 2,9‰ in der gleichen Altersgruppe männlicher Patienten (Christensson et al., 1976). In den USA wird die jährliche Inzidenz bei bis einschließlich 39 Jährigen mit unter 1‰ angegeben. Bei Frauen ab 60 Jahren betrug die beobachtete jährliche Inzidenz 18,8‰. Bei gleichaltrigen Männern lag sie dagegen bei 9,2‰. Die altersangepaßte Inzidenz lag bei jährlich 2,7‰ Fällen (Heath et al., 1980).

Dies bedeutet für eine Frau ein Risiko von 1%, während ihres Lebens an primärem Hyperparathyreoidismus zu erkranken. Es wird geschätzt, daß ohne systematisches Screening des Serumkalziumspiegels, etwa 90% der Patienten mit pHPT unentdeckt blieben (Sivula et al., 1996).

Erkrankungen im Kindesalter sind sehr selten, wobei Jungen häufiger erkranken als Mädchen.

2.3.3 Physiologie und Pathophysiologie

Zur Aufrechterhaltung sämtlicher Zellfunktionen ist die Homöostase des Serumkalziumspiegels sowie auch des Phosphatspiegels unerlässlich. Physiologischerweise liegt das Gesamtserumkalzium zwischen 2,2 und 2,65 mmol/l, wobei etwa die Hälfte davon als freies, nicht an Albumin gebundenes, Kalzium vorliegt. Dieses freie Kalzium, 1,1 - 1,3 mmol/l, dient im Stoffwechsel als Regelgröße (Nawroth, 2001).

Hypokalzämie führt zur Mehrausschüttung von Parathormon, das in der Nebenschilddrüse gebildet und gespeichert wird. Das intakte PTH besteht aus 84 Aminosäuren und ist Spaltprodukt eines größeren Moleküls, des Prä-Pro-

PTH, von dem zunächst die Prä- und dann die Pro- Sequenz abgespalten werden (Keutmann et al., 1978; Blind et al., 1987; Ziegler, 1991; Nawroth, 2001).

Parathormon reguliert die basale Kalziumfreisetzung aus dem Knochen und führt bei Bedarf, u.a. durch Beschleunigung des Knochenumbaus, zu einer Erhöhung des Blutkalziumspiegels. An den Tubuli der Niere wird unter Parathormoneinfluß die Phosphatresorption gehemmt und die Reabsorption von Kalzium gesteigert. PTH- abhängig kommt es zu einer vermehrten Bildung von Kalzitriol in der Niere. Dieser als Hormon wirksame Metabolit des Vitamin D bewirkt im Darm eine gesteigerte Kalziumaufnahme und spielt bei der physiologischen Mineralisierung des Osteoids eine entscheidende Rolle. Bei hohen Konzentrationen von Kalzitriol dagegen, zeigt sich eine vermehrte Knochenresorption, da resorptive Eigenschaften des Kalzitriols dann überwiegen.

Kalzitonin, ein in C- Zellen der Schilddrüse gebildetes Peptidhormon, wird bei hyperkalzämischer Stoffwechsellage ausgeschüttet. Es wirkt hemmend auf die osteoklastäre Knochenresorption. Andererseits wird ein synergistischer Effekt von Kalzitonin, Parathormon und Kalzitriol in bezug auf die Kalziumkonservierung im Körper vermutet. Aufgrund von Endorganresistenz bei dauerndem Stimulus hat Kalzitonin nur kurzfristig ausgleichende Wirkung. Zudem läßt die Stimulierbarkeit der C- Zellen bei chronischer Hyperkalzämie nach (Ziegler et al., 1984).

Kalzitonin interagiert auch mit gastro- intestinalen Hormonen im Sinne der Kalziumkonservierung. Bei hypokalzämischer Stoffwechsellage wird bei oraler Kalziumaufnahme durch vermehrte Kalzitoninausschüttung eine Hemmung des Verdauungsprozesses ausgelöst, um einen möglichen Kalziumverlust über die Niere durch zu raschen Serumkalziumanstieg, zu verhindern (Jonderko, 1989; Ziegler, 1991).

Zu den pathophysiologischen Auswirkungen des HPT kommt es nicht aufgrund des erhöhten PTH- Spiegels, der selber kein pathogenes Potential besitzt, wie es im Falle des Pseudohyperparathyreoidismus zu beobachten ist (s.o.),

sonder durch die in der Regel resultierende Hyperkalzämie und Hypophosphatämie (Ziegler, 1999).

2.4 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild des HPT hat sich im Gegensatz zur Zeit vor der routinemäßigen Serumkalziumbestimmung insofern verändert, als das Ausmaß der Organmanifestationen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung heutzutage erheblich geringer ist und die Patienten sogar asymptomatisch sein können. Als asymptomatisch gelten Patienten, die keine Hyperkalzämie-bedingten Symptome oder HPT-assoziierten Organmanifestationen, wie im Folgenden aufgeführt, aufweisen. Die charakteristischen Symptome des HPT beschreibt der Leitsatz: „Stein-, Bein-, und Magenpein“ (St. Goar, 1957). Bis in die sechziger Jahre hinein wurde der HPT erst durch die Organmanifestation diagnostiziert.

„Stein-“ bezieht sich auf die Niere. In der Niere wird unter PTH-Einfluß zwar Kalzium rückresorbiert, bei Hyperkalzämie überwiegt jedoch Kalzurie zur Aufrechterhaltung der Serumkalziumhomöostase. Gleichzeitig führt die phosphaturische Wirkung des PTH zu Hypophosphatämie. Kalzurie und Phosphaturie führen zu Harnsteinbildung und damit zu Nephrolithiasis und Nephrokalzinose. Durch Tubulusfunktionsstörungen unter Hyperkalzämie kommt es zu Einschränkung der Urinkonzentrationsfähigkeit (Hypostenurie), die zu Polyurie und damit zu Polydipsie (Diabetes hypercalcaemicus) führt. Dadurch kommt es im Zuge von Elektrolytverlust zu starker Kaliummehrausscheidung. Bei Dekompensation im Rahmen einer hyperkalzämischen Krise kann es zu Oligurie bis Anurie und Niereninsuffizienz kommen.

Nephrolithiasis ist die häufigste klinische Manifestationsform des HPT (Rosai et al, 2004).

„Bein-“, oben im Merksatz aufgezählt, gilt der Skelettbeteiligung bei pHPT. Im Anfangsstadium der Erkrankung wirken geringfügig erhöhte PTH- Spiegel

zunächst zuwachsfördernd auf die spongiöse Knochenmasse. Im weiteren Verlauf treten jedoch im Zuge der Demineralisierung die Abbauprozesse in den Vordergrund. In seltenen Fällen kann es zur Maximalausprägung, der Osteodystrophia fibrosa generalisata cystica (von Recklinghausen), kommen. Die Prädispositionsstelle ist dabei der Unterkiefer (Rosai et al, 2004). Eine weitere Manifestationsform am Bewegungsapparat ist das Krankheitsbild der Chondrokalzinose (Pseudogicht) verschiedener Gelenke (siehe Bildanhang).

„Magenpein“ bezieht sich auf gastro- intestinale Symptome, die mit dem HPT in Zusammenhang stehen. Auswirkungen der Hyperkalzämie sind Übelkeit und Erbrechen einhergehend mit Gewichtsverlust. Es besteht Neigung zu Obstipation durch verminderte neuromuskuläre Erregbarkeit der viszeralen Muskulatur. Im Magen kommt es zu gesteigerter Gastrin- und Säureproduktion, wodurch häufigeres Auftreten peptischer Ulcera bei HPT erklärt werden kann. Im Pankreas führt die Hyperkalzämie ebenfalls zu vermehrter Enzymsekretion, wobei der höhere Kalziumgehalt des Sekrets Steinbildung zur Folge haben kann (Goebell et al., 1973). Dies liegt der Assoziation von Pankreatitiden und fortgeschrittenem pHPT zugrunde. Pankreatitis trat in 5,6% von 234 durch Koppelberg und Mitarbeiter untersuchten bei pHPT operierten Patienten auf (Koppelberg et al., 1994). Auch vermehrte Gallensteinbildung gehört zu dem Symptomenkomplex des HPT.

Am Herz- Kreislauf- System manifestiert sich der pHPT in zweifacher Weise: Bezüglich der häufig bei pHPT beobachteten arteriellen Hypertonie werden Zusammenhänge mit beginnender Niereninsuffizienz oder ein Effekt auf das Renin- Angiotensin- System vermutet. Darüber hinaus geht Hyperkalzämie mit positiv inotroper Wirkung auf das Herz und damit einem Digitalis- ähnlichen Effekt einher, der bei zusätzlicher Digitalisgabe zu Überdosierung und Herzstillstand führen kann.

Ein weiterer Symptomenkomplex umfaßt neurologische Beschwerden, wie Müdigkeit und Kopfschmerzen. Darüber hinaus wurden Auswirkungen auf das Zentralnervensystem wie EEG- und Liquorveränderungen sowie psychische Veränderungen, die sich als Antriebsverminderung und Verstimmung bis hin zu Depression darstellen können, beobachtet. Adynamie und Reflexabschwächung an der Extremitätenmuskulatur sind bedingt durch

verminderte neuromuskuläre Erregbarkeit, wie im Vorangehenden in bezug auf den Magendarmtrakt bereits erwähnt wurde.

Im Rahmen einer hyperkalzämischen Krise (Serumkalzium 3,5 - 4mmol/l) kommt es zu Bewußtseinstörungen mit Somnolenz bis hin zur Ausprägung eines Komas. Begleitet wird das Kalziumkoma, wie oben erwähnt, durch Oligurie oder Anurie und stellt einen lebensbedrohlichen Krankheitszustand dar (Ziegler, 1991; Ziegler, 1999).

Untersuchungen zur psychischen Symptomatik wurden u.a. von der Arbeitsgruppe Joborn und Ljunghall an 30 für pHPT operierten Patienten mittels der „Hopkins Symptom Checklist“ (HSCL-56), einer Selbsteinschätzungs-Skala, durchgeführt. Dabei hatten Patienten mit manifestem pHPT den höchsten HSCL- Score von $89,1 \pm 20,1$ präoperativ verglichen mit $76,6 \pm 17,0$ ($p < 0,01$) anderweitig hyperkalzämischen Patienten und $73,8 \pm 16$ ($p < 0,001$) in der Kontrollgruppe. Angstzustände, Depression und kognitive Symptome traten am deutlichsten bei den pHPT Patienten hervor und waren auch bei nur gering hyperkalzämischen Patienten stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Nach einem Intervall von einem Jahr postoperativ fand sich eine deutliche Symptombesserung mit einem HSCL-Score von $73,2 \pm 13,7$ ($p < 0,001$) (Joborn et al., 1989).

Buhr und Mitarbeiter evaluierten die Symptome von 34 Patienten mit persistierendem pHPT: 33,3% waren asymptomatisch, 33,3% zeigten renale Symptome, 18,2 ossäre Symptome, 9,1% intestinale Symptome, 8,2% Depression und 6,1% eine Kombination von renalen und ossären Symptomen (Buhr et al., 1990). An einem ähnlichen, jedoch größeren Kollektiv von Patienten mit persistierendem/ rekurrentem pHPT ($n=222$) zeigten Jaskowiak und Mitarbeiter eine zum Teil abweichende Symptomverteilung: 48% Nephrolithiasis, 41% Knochenschmerzen oder verminderte Dichte, 28% Müdigkeit, 21% neuropsychiatrische Symptome, 14% Muskelschwäche, 9% nächtliche Polyurie, 4% Frakturen und 14% asymptomatische Patienten (Jaskowiak et al., 1996).

2.4.1 Symptomevaluation

Da Ziel der medizinischen Versorgung unter anderem der Erhalt von Alltagstauglichkeit, Funktionswiederherstellung und gute Patientenbefindlichkeit ist, hat es sich zunehmend durchgesetzt, den Patienten selbst nach seiner Einschätzung zu fragen. Diese Entwicklung führte dazu, daß Methoden zur Erfassung und Evaluation dieser Daten geschaffen werden mußten. Dabei erwies sich die standardisierte Auswertung der Daten, die mittels standardisierter Fragen erhoben wurden, als am effektivsten. Die Arbeitsgruppen um Ware und Sherbourne untersuchten den SF-36 (MOS 36-item-short-form health survey)- Fragebogen, der eine optimierte Form des Medical Outcomes Study (MOS)- Fragebogens darstellt (Stewart et al., 1992; Ware et al., 1992). Der MOS- Fragebogen war ursprünglich von der RAND Corporation unter vertraglicher Zusammenarbeit mit Health Care Financing Administration für die Medical Outcomes Study entwickelt worden. Der MOS- Fragebogen besitzt eine Skala, die die Abstufungen von Befindlichkeit für 8 verschiedene Symptombereiche zuläßt. Diese sind: 1) gesundheitlich bedingte Einschränkung körperlicher Aktivität, 2) Einschränkung sozialer Aktivität aufgrund körperlicher oder psychischer Probleme, 3) Einschränkung der Alltagsroutine durch körperliche Probleme, 4) Schmerzen, 5) psychische Belastung und Probleme, 6) Einschränkung der Alltagsroutine durch psychische Probleme, 7) Vitalität (generelle Antriebsschwäche und Müdigkeit) und 8) allgemeine Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes (Sherbourne et al., 1992). Dieser Fragebogen war entwickelt worden entweder für eigenständiges Ausfüllen durch Patienten ab 14 Jahre oder für Befragung durch einen ausgewiesenen Interviewer, als anwesendes Gegenüber oder am Telefon (Ware et al., 1992). Der MOS-Fragebogen deckt einige Bereiche, wie sexuelle Funktionsstörungen, familiäre Belastungssituation, Schlafstörungen und kognitive Symptomatik, die vom SF-36- Questionnaire behandelt werden, nicht ab (Stewart et al., 1992; Ware et al., 1992).

Burney und Mitarbeiter haben in zwei Studien den SF-36- Fragebogen spezifisch zur Untersuchung des pHPT eingesetzt. Der SF-36 erwies sich als

geeignetes Untersuchungsinstrument, um den Gesundheitszustand und Veränderung der Lebensqualität nach operativer Therapie des pHPT zu evaluieren (Burney et al., 1996; Burney et al., 1999). Der SF-36 Fragebogen war in Kombination mit Zusatzfragen bezüglich pHPT- charakteristischer Symptome verwendet worden (Burney et al., 1996).

Es fand sich eine signifikante Einschränkung des evaluierten Gesundheitszustandes bei pHPT Patienten gegenüber einer normalen SF-36-Referenz- Population und eine deutliche Verbesserung in der Gruppe der pHPT-Patienten nach operativer Korrektur der Hyperkalzämie (Burney et al., 1996). Der Einfluß eines Placebo-Effektes auf dieses Resultat durch die Erwartung der Patienten an die Operation wurden für vernachlässigbar gehalten. Die Evaluation mittels SF-36 zeigte, daß Patienten mit präoperativ niedrigerem Kalziumspiegel weniger Symptome bei der Nachuntersuchung nach 6 Monaten angaben als solche, die präoperativ hohe Kalziumspiegel hatten. Da sich jedoch das Ausmaß der Symptomatik nicht als abhängig vom Kalziumspiegel erwies, scheint die Bestimmung des Serumkalziumspiegels allein nicht geeignet, um die Schwere der Symptomatik bei pHPT einschätzen zu können und Vorhersagen treffen zu können, inwieweit eine postoperative Besserung zu erwarten ist (Burney et al., 1999).

2.5 Diagnostik

Meist wird im Rahmen einer Routine- Blutuntersuchung der erhöhte Serumkalziumspiegel entdeckt und führt zur Diagnose des pHPT. Bestätigen mehrfache Bestimmungen einen Serumkalziumspiegel von über 2,6mmol/l, wird die Parathormon-intakt-Konzentration im Serum gemessen, um die Diagnose zu sichern. Niedriges anorganisches Serumphosphat und Kalzurie sprechen ebenfalls für pHPT. Da gleichzeitig bestehende Hypalbuminämie oder erhöhtes Kreatinin den Serumkalziumspiegel niedriger erscheinen lassen können, wird Albumin, Kreatinin und ionisiertes Kalzium mitbestimmt. Ionisiertes Kalzium ist von diesen Einflüssen weniger abhängig als der Serumkalziumgesamtspiegel und ist daher der repräsentativere Meßwert.

Findet sich das Enzym Alkalische Phosphatase erhöht, ist auf Skelettbeteiligung zu schließen, was röntgenologisch verifiziert werden kann. Eine dorsovolare Röntgendarstellung der Hände dient als Suchaufnahme, auf der nach subperiostalen Usuren an den Radialseiten des zweiten und dritten Fingers als früheste Manifestation eines pHPT gesucht werden kann. Gibt der Patient skelettbezogene Symptome an, werden die entsprechenden Regionen ebenfalls untersucht. Zur Basisdiagnostik gehört allerdings zunächst, neben Erhebung der Laborparameter, eine körperliche Untersuchung und gründliche Anamnese einschließlich Medikamentenanamnese. Eine Oberbauchsonographie ist von großer diagnostischer Aussagekraft, da Veränderungen von Leber, Gallenblase, Pankreas und Nieren erfaßt werden können.

2.5.1 Lokalisationsdiagnostik

Der erfahrene Chirurg ist in der Lage, beim Ersteingriff durch eine bilaterale Halsexploration eine Operationserfolgsrate zu erzielen, die in der Literatur meist mit 95-99,5% angegeben wird (Walgenbach et al., 1999; siehe Tabelle 2, „Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen nach Erstoperation“). Üblicherweise wird vor einem Ersteingriff eine Ultraschalluntersuchung des Schilddrüsen-Nebenschilddrüsenbereichs als einziges lokalisationsdiagnostisches Verfahren vorgenommen. Oertli und Mitarbeiter untersuchten jedoch die Ergebnisse von operativen Eingriffen, die ohne jegliche präoperative Lokalisationsdiagnostik vorgenommen worden waren, wobei 96,5% der erstoperierten Patienten postoperativ normokalzämisch waren (Oertli et al., 1995). Mariette kommt zu dem Schluß, daß Reoperationen in über 98% zu vermeiden wären, würde beim Ersteingriff ein erfahrener Chirurg eine bilaterale Halsexploration vornehmen (Mariette et al., 1998). Die Erfahrung des Operateurs, gefolgt von diagnostischen Möglichkeiten, die ein ausgewiesenes Zentrum bietet, spielt die entscheidende Rolle zum Erfolg der NSD- Operation (Rothmund et al., 1999).

Tab. 2: Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen nach Erstoperation

	Patienten n=	Erfolgsrate	Mortalität	Reop.-Rate
Oertli et al., 1995	170	96,5%	0,6%	3,5%
Willeke et al., 1997	243	94,7%	0	5,2%
Mariette et al., 1998	1448	98,5%	k.A.	1,5%
Spelsberg et al., 1999	1634	97,8%	0,6%	2,3%
Walgenbach et al., 1999	361	97,5%	k.A.	2,5%

Legende:

Reop.-Rate: Reoperations-Rate

Diese hohen Erfolgsraten bei geringer Mortalität können durch aufwendige Lokalisationsdiagnostik kaum verbessert werden und würden auch nicht zu einer entscheidenden Verkürzung der Operationszeit beitragen (Prager et al., 1999).

Liegt eine lokalisierte Eindrüsenerkrankung vor, können minimal-invasive Operationsverfahren eingesetzt werden. In diesem Fall spielt die Lokalisationsdiagnostik auch vor einem Ersteingriff eine wichtige Rolle. Als Operationstechnik kommen videoendoskopische, videoassistierte Verfahren oder minimal-invasive offene Operationsverfahren zur Anwendung. Bei letzteren erfolgt der Zugang über einen 10 - 10,5mm großen Hautschnitt über der zu entfernenden Drüse, wobei präoperativ die Lokalisation bekannt sein muß.

Für diese Verfahren erfolgt die Lokalisation mit Hilfe der ^{99m}Tc-SestaMIBI Szintigraphie (Technetium 99m sestamibi [hexakis 2-methoxy-isobutyl-isonitrile] scanning) (Mundschenk et al., 1999). In der Kombination mit hochauflösendem Ultraschall, kann in 86 - 92% der Fälle eine richtige Lokalisation bei Eindrüsenerkrankung erreicht werden (Joseph et al., 1994; Prager et al., 1999).

Diese Kombination liefert das derzeit beste Lokalisationsergebnis bei vertretbaren Kosten (Prager et al., 1999).

Ihren großen Stellenwert hat die präoperative Lokalisationsdiagnostik bei der Vorbereitung eines Reeingriffs, der aufgrund von Persistenz oder Rekurrenz eines pHPT erfolgen muß. Durch Vernarbungen im voroperierten Halsbereich und häufigerer ektooper Lage der Nebenschilddrüsen, gestaltet sich der Reeingriff schwieriger als der Ersteingriff. Dies resultiert in geringerer Erfolgsrate und höherer Morbidität in Form von persistierender Hypokalzämie und Rekurrensparese u.a. (Schoenemann et al., 1996). Patow und Mitarbeiter fanden im Rahmen einer prospektiven Studie, daß im Rahmen von Ersteingriffen eine Rekurrensparese in 1,3% der Fälle auftrat, gegenüber 6,6% nach einer Reexploration (Patow et al., 1986).

Tab. 3: Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen nach Reoperation

	Patienten n=	Erfolgsrate alle Reop.	Erfolgsrate 1. Reop.	Mortalität	Reop.- Rate
Rotstein et al., 1998	28	93%	86%	0	7%
Mariette et al., 1998	22	92%		0	1,5%

Legende:

Reop.: Reoperation/ -en/ -s

Zur Lokalisationsdiagnostik kommen Sonographie, ^{99m}Tc-SestaMIBI Szintigraphie mit SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)-Untersuchung, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, selektives Halsvenensampling und Angiographie zur Anwendung.

Zunächst wird die Sonographie als nicht-invasives, hoch sensitives und kostengünstiges bildgebendes Verfahren eingesetzt, wobei hochauflösende Schallköpfe (7,5 oder 10[-13] MHz) verwendet werden. Vergrößerte Nebenschilddrüsen fallen durch ihre rundlichere Form, ein eher echoarmes Schallmuster und in der Doppleruntersuchung durch deutliche

Hypervaskularisation auf. In 92% gelingt der Nachweis größerer Adenome mit einem Gewicht schwerer als 2g. Sind die Adenome dagegen leichter als 0,1g, werden sie nur noch in 29% der Fälle identifiziert. Vor Reeingriffen werden nur 39 - 67% der Adenome sonographisch entdeckt, da die Methode bei ektop gelegenen Adenomen versagt (Joseph et al., 1994). Schilddrüsenbegleiterkrankungen, wie Schilddrüsenadenome, vor allem in Strumaendemiegebieten, erschweren die Lokalisationsdiagnostik und senken die Sensitivität (Joseph et al., 1994).

Die Methode mit der derzeit höchsten Treffsicherheit zum Nachweis hyperaktiver Nebenschilddrüsen ist die ^{99m}Tc -SestaMIBI- Szintigraphie mit SPECT- Aufnahme (Schoenemann et al., 1996). Schoenemann's Studie umfaßte 26 Patienten und zeigte eine Sensitivität von 76% (Schoenemann et al., 1996). Feingold und Mitarbeiter erreichten bei 62 Patienten vor einem Reeingriff eine Sensitivitäten von 78% für die ^{99m}Tc -SestaMIBI- Szintigraphie mit SPECT- Aufnahme (90% für Ultraschall), wobei die Spezifität ersterer Methode mit 94% der von Ultraschall 86% überlegen war (Feingold et al., 2000). Die Sensitivität der ^{99m}Tc -SestaMIBI- Szintigraphie vor einem Ersteingriff fiele jedoch höher aus als vor Reeingriffen (Mundschenk et al., 1999).

SestaMIBI-Subtraktionsszintigraphie wurde alternativ mit Jod in Form von ^{123}I anstelle von ^{99m}Tc -pertechnetat als Schilddrüsen- Agens durchgeführt. Die ^{99m}Tc -SestaMIBI- Szintigraphie hat die $^{201}\text{Tl}/\text{Tc}$ (Thallium- Technetium)- Subtraktionsszintigraphie abgelöst, die technisch aufwendiger war, mit höherer Strahlenexposition verbunden war, und eine Sensitivität von 60 - 80% bei der Lokalisationsdiagnostik vor der Erstoperation und eine Sensitivität von nur 49 - 70% für die Reoperation aufwies (Joseph et al., 1994).

Nach intravenöser Injektion von ^{99m}Tc -SestaMIBI werden nach etwa 10 - 15 min und nochmals nach 2 - 3 Stunden, Aufnahmen in einer Ebene von Hals und gesamtem Thorax vorgenommen, wobei durch unterschiedliche Anreicherung in unterschiedlichen Geweben verschiedene Aktivitätsgrade zur Darstellung kommen. Die Sensitivität der ^{99m}Tc -SestaMIBI kann durch die SPECT- Untersuchung gesteigert werden (Wells et al., 2002). Die SPECT- Untersuchung folgt auf die Spätaufnahme und erlaubt eine genauere

anatomische Zuordnung des suspekten Areals durch Aufnahmen in axialer, sagittaler und coronarer Ebene (Prager et al., 1999).

Die Computertomographie (CT) wird in Spiraltechnik erst ohne und anschließend mit Kontrastmittel durchgeführt. Im Weichteilfenster stellen sich vergrößerte Nebenschilddrüsen dann hypodens und auf den Aufnahmen nach Kontrastmittelapplikation hyperdens dar (Prager et al., 1999).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist der Computertomographie im Bereich des Mediastinums durch einen wesentlich besseren Weichteilkontrast überlegen, weist aber eine schlechtere Sensitivität als die ^{99m}Tc -SestaMIBI-Szintigraphie (mit SPECT-Untersuchung) auf (siehe Tabelle 4, „Sensitivität verschiedener lokalisationsdiagnostischer Methoden“). Die anatomischen Lageverhältnisse, die für die Planung eines zum Beispiel transsternalen oder transthorakalen Reeingriffs wichtig sind, werden durch die Magnetresonanztomographie besser dargestellt als durch die ^{99m}Tc -SestaMIBI-Szintigraphie, so daß diese hinsichtlich der topographischen Orientierung den szintigraphischen Verfahren überlegen ist. Auch hierbei werden Aufnahmen mit und ohne Kontrastmittel angefertigt, die sich dann T1- oder T2- gewichtet unterschiedlich darstellen. Dabei erleichtert die Fettunterdrückungsuntersuchungstechnik mit T1- gewichteten Sequenzen die Abgrenzung der Nebenschilddrüse gegenüber Fettgewebe (Giron et al., 1996; Prager et al., 1999).

Als teures non-invasives Verfahren stellt die [^{11}C]Methionine (Positronen Emission Tomography) PET als diagnostische Möglichkeit zu Verfügung, die allerdings Patienten, die bereits erfolglos reoperiert wurden, vorbehalten bleiben sollte. Die Ergebnisse waren der ^{99m}Tc -SestaMIBI- Szintigraphie überlegen: 4 von 5 chirurgisch bestätigten NSD Adenomen waren detektiert worden, dagegen war nur eines dieser Adenome mittels ^{99m}Tc -SestaMIBI-Szintigraphie dargestellt worden (Cook et al., 1998).

Eine invasive, aufwendige und teure Methode stellt das selektive Halsvenensampling dar (Schoenemann et al., 1996). Diese Untersuchung wird erst angewendet, wenn bei der ^{99m}Tc -SestaMIBI- Szintigraphie (mit SPECT-

Untersuchung), Computertomographie und Magnetresonanztomographie keine Lokalisation erreicht werden konnte.

Halsvenensampling erfolgt über einen transfemoral liegenden Katheter. Dabei wird eine Blutprobe aus grösseren Halsvenen sowie aus der oberen Vena cava und dem Azygossystem zur PTH- Bestimmung entnommen. Ein mindestens zweifacher PTH- Konzentrations- Gradient zwischen einer peripher entnommenen Probe und einer der sondierten Venen, ist beweisend dafür, daß dies das Abflußgebiet des überaktiven Nebenschilddrüsengewebes ist. In 80% der Fälle läßt sich so die Lateralisation der Drüse herausfinden, und meist auch, ob sie sich im Hals oder Mediastinum befindet (Prager et al., 1999).

Die Nebenschilddrüsen-Arteriographie spielt eine untergeordnete Rolle und wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Wegen der Seltenheit des Eingriffs und dessen Komplikationen, wird dieses Verfahrens nur in wenigen Zentren angewendet. Es werden die Parathyreoidea-versorgenden Arterien, die Arteriae thyreoidea superior sowie inferior und Arteria thoracica interna transfemoral sondiert und dargestellt. Ein Nebenschilddrüsenadenom imponiert wegen seiner stärkeren Vaskularisation nach Gabe von Kontrastmittel durch aufgeweitete versorgende Arterien, ausgeprägte kapilläre Phase und frühe Venenfüllung (Rothmund et al., 1991).

Zu erwähnen bleibt außerdem die Möglichkeit der Ultraschall- oder CT-gestützten perkutanen Feinnadelpunktion, durch die Gewebe zur zytologischen Untersuchung gewonnen werden kann und ein Parathormonnachweis vorgenommen werden kann.

2.6 Therapie

2.6.1 Konservative Therapie

Zur Überbrückung der präoperativen Phase, in der die Hyperkalzämie zu den o.g. funktionellen Störungen führen kann, können folgende konservative Therapiemöglichkeiten zum Einsatz kommen: Diurese ist die Basis der Therapie. Empfohlen wird reichliches Trinken kalziumarmer Getränke zur Rehydratation, Kaliumsubstitution und im weiteren Verlauf Schleifendiuretika zur Volumenregulation (Ziegler, 1991). Durch Kalzitonin kann eine Senkung des Kalziumspiegels innerhalb von 2 - 6 h erreicht werden, wobei der Effekt nach 2 - 3 Tagen nachläßt. Bisphosphonate führen innerhalb von 2 - 6 Tagen zu Serumkalziumabfall. Diese sollten möglichst parenteral für 1 - 5 Tage verabreicht werden. Muß diese Phase, z.B. bei paraneoplastisch bedingtem HPT bis zum Wirkungseintritt einer onkologischen Therapie überbrückt werden, oder lehnt ein Patient die operative Therapie des pHPT ab, können Bisphosphonate wiederholt angewendet werden (Bonjour et al., 1989; Jansson et al., 1990). In letzterem Fall sollte die Kalziumzufuhr auf ein Minimum begrenzt werden. Bei postmenopausalen Frauen kann eine Östrogensubstitution erwogen werden. Thiaziddiuretika sowie Digitalispräparate sind kontraindiziert (Raue et al., 1994).

2.6.2 Operative Therapie

Eine kausale Therapie des pHPT ist jedoch nur chirurgisch möglich. Die (Erst-) Operation ist ein sicheres und effektives Verfahren und somit die Therapie der Wahl. Die operative Therapie wird selbst für asymptomatische Patienten und Patienten mit nur gering ausgeprägter Hyperkalzämie bereits in einem frühen Stadium empfohlen, da auch diese Formen des pHPT mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert sind (Augustin et al., 1987; Willeke et al., 1997; Hedbäck et al., 1991). Dennoch fanden Hedbäck und Mitarbeiter unter 896 Patienten, die bei pHPT zu 97% kurativ operiert worden waren, eine signifikant

verkürzte Lebenszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Patienten mit einem Verhältnis von 1,67:1 (Hedbäck et al., 1990). Irvin und Mitarbeiter resümierten, daß selbst für geriatrische Patienten „limitierte“ Nebenschilddrüsenchirurgie durch präoperative Lokalisationsdiagnostik und intraoperatives PTH- Assay eine sichere und effektive Therapie darstellt (Irvin et al., 2001).

Minimalinvasive Parathyreoidektomie- Methoden werden ebenfalls durchgeführt, zum Beispiel unter Delbridge und Mitarbeitern. Die Heilungsrate lag bei 94%. In 14% mußte zur offenen Operation übergegangen werden, wobei eine insgesamt Heilungsrate von 98% resultierte (Delbridge et al., 2000). Norman und Denham führten 24 minimalinvasive Reoperationen mit 100% Heilungsrate und fehlenden Komplikationen durch. In 18 dieser Fälle wurde der Eingriff unter Lokalanästhesie vorgenommen. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 44 Minuten (Norman et al., 1998).

Ausnahmen von der chirurgischen Therapieform betreffen Patienten, deren Lebenserwartung durch stark fortgeschrittenes Lebensalter oder anderweitige Umstände eingeschränkt ist (Sivula et al., 1996). Als therapeutische Alternative bei hohem Operationsrisiko wurde die ultraschallgesteuerte Alkoholinjektion zur Reduktion des Nebenschilddrüsengewebes untersucht (Günther, 1988).

An den von Mandl 1933 aufgestellten Grundregeln der Nebenschilddrüsenchirurgie hat sich bis heute nur wenig geändert: „Die chirurgische Technik hat die Aufgabe: 1. Die Epithelkörperchen (möglichst alle) intraoperativ sicherzustellen, 2. Die normale Beschaffenheit von pathologischen Veränderungen zu trennen, 3. Nebenverletzungen zu verhüten, 4. Die Tetanie zu vermeiden“ (Mandl, 1933; Spelsberg et al., 1999).

Im Rahmen des Ersteingriffes wird zu einer gründlichen Exploration mit Aufsuchen aller 4 EK geraten (Auguste et al., 1990). Erst recht aber nach mißlungener Erstoperation wird von Autoren gefordert, alle EK zu lokalisieren und normal erscheinende NSD zu biopsieren, um mittels histologischer Schnellschnittuntersuchung noch intraoperativ eine Mehrdrüsenerkrankung ausschließen zu können (Buhr et al., 1992; Mundschenk et al., 1999). Brennan und Norton fanden bei Reeingriffen mit 37% eine fast doppelt so hohe

Hyperplasiefrequenz als bei Erstoperationen (Brennan et al., 1995). Andere Autoren raten zu Zurückhaltung nur dann zu biopsieren, wenn es dem Chirurgen anders nicht möglich ist, NSD- Gewebe von Fett zu unterscheiden, da Biopsien die Wahrscheinlichkeit von permanentem Hypoparathyreoidismus erhöhen (Rothmund, 1999; Spelsberg et al., 1999).

Liegt, wie im häufigsten Fall mit etwa 80%, ein Nebenschilddrüsenadenom vor (siehe Tabelle 1, „Häufigkeit von Adenom, Hyperplasie und Karzinom“), so wird dieses entfernt. Bei Vorliegen einer Hyperplasie von 2 - 4 Epithelkörperchen (10 - 20% der Fälle), wie beim sekundären- oder tertiären HPT, wird meist eine subtotale Resektion der hyperplastischen Epithelkörperchen vorgenommen, wobei 3 Drüsen vollständig und die 4. bis auf einen Rest von 50mg entfernt werden (Rothmund, 1991). Um weiteren Halseingriffen, z.B. aufgrund von Hyperplasie des verbleibenden EK- Gewebes nach subtotaler Parathyreoidektomie vorzubeugen, kann auch eine vollständige Entfernung aller 4 Epithelkörperchen vorgenommen werden, wobei dann zur Vermeidung einer Hypokalzämie die Autotransplantation eines Teils der kleinsten Drüse in die Unterarmmuskulatur erfolgen sollte (Wagner et al., 1986; Cheung et al., 1989; Hasse et al., 2000). Ein Doppeladenom tritt in 2 - 4%, ein Nebenschilddrüsen-Karzinom nur in 0,5 - 1% auf (Spelsberg et al., 1999). Es muß zusätzlich immer mit dem Vorliegen einer 5. Nebenschilddrüse (in 5 - 13% der Fälle) gerechnet werden, die meist in von der normalen anatomischen Lage abweichender Position vorgefunden wird (Akerström et al., 1984). Nicht zuletzt aufgrund dieser Tatsache sind genaueste anatomische Kenntnisse einschließlich von Kenntnissen der Embryonalgeschichte, die zum Auffinden von Lagevarianten befähigen, unverzichtbar.

2.6.2.1 Anatomie und Operationssitus

Die Nebenschilddrüsen entstehen aus Aussprossungen der embryonalen Schlundtaschen, wobei die oberen Epithelkörperchen aus der vierten und die unteren EK aus der dritten Schlundtasche hervorgehen. Aufgrund des komplexeren Wanderungsweges des unteren EK zum unteren dorsalen Pol der Schilddrüse, ist dessen variablere Lage im Vergleich zu den am oberen dorsalen Pol der Schilddrüse gelegenen EK vorstellbar (Spelsberg et al., 1999). Normalerweise sind die oberen EK kranial der Arteria thyroidea inferior und dorsal des Nervus recurrens zu finden, die unteren EK kommen kaudal der Arterie und ventral des Nerven im Bereich der unteren Polgefäße zu liegen (Auguste et al., 1990). Häufige Lokalisationsvariante der oberen Nebenschilddrüsen ist das hintere Mediastinum und selten (0,2%) intrathyreoidal (Akerström et al., 1984). Der typische Dislokationsort der unteren Nebenschilddrüsen ist das vordere Mediastinum und dort die Thymuszunge, aufgrund deren gemeinsamen Ursprungs aus der dritten Schlundtasche (Rotmund, 1991). Nach Untersuchungen von Gilmour und Martin (Gilmour et al., 1937; Gilmour, 1938) fanden sich die oberen EK in 74% an normaler Stelle, die unteren dagegen nur in 44 - 54% der Fälle in anatomisch typischer Lokalisation (Akerström et al., 1984). Unter 866 Fällen von pHPT in Californien wurden bei der Erstoperation 8,4% der NSD in der Thymusdrüse vorgefunden, 4,9% waren mediastinal lokalisiert, 6,7% intrathyreoidal und 3,5% retroösophageal/retrotracheal (Low et al., 1998). Jaskowiak und Mitarbeiter fanden bei 215 beim Ersteingriff übersehenen Adenomen 27% im Bereich zwischen Trachea und Ösophagus, 18% in Thymusdrüse und vorderem Mediastinum, 13% in normaler oberer und 12% in normaler unterer Position, 10% intrathyreoidal und 8,4% nicht deszendiert, um nur die häufigsten Lagevarianten zu nennen (Jaskowiak et al., 1996). Mit einer Mehrdrüsenerkrankung ist in 15% zu rechnen (Rothmund et al., 1983). Bruining und Mitarbeiter fanden eine Mehrdrüsenerkrankung in 28% bei einem Untersuchungskollektiv von 795 Patienten (Bruining et al., 1987).

Als chirurgischen Zugangsweg wählt man üblicherweise den Kocherschen Kragenschnitt. Dabei befindet sich der Patient in Rückenlage mit hochgelagertem Oberkörper und überstrecktem Hals, wie für eine Schilddrüsenoperation. Der nicht-dominante Arm wird für eine eventuelle heterotope Transplantation von NSD- Gewebe auf einer Armstütze ausgelagert (Spelsberg et al., 1999).

Finden sich NSD nicht in o.g. Position, ist bei Nichtauffinden einer oberen NSD die gleichseitige Lobektomie einer Knotenstruma oder sogar totale Thyreoidektomie indiziert (Rothmund et al., 1999; Proye, 2001). Im Falle einer nicht auffindbaren unteren NSD sollte eine Thymektomie vorgenommen werden (Kristoffersson et al., 1986). Sternotomien sind in der Regel Reoperationen vorbehalten, wenn die Reexploration des Halses nicht von Erfolg war, bzw. wenn die aufwendige Lokalisationsdiagnostik, wie sie vor Reeingriffen durchgeführt wird, im Bereich des Mediastinums einen Tumor lokalisieren ließ. Hierzu wird eine Inzision in der Mittellinie des Sternums so weit nach kaudal angelegt, daß eine gründliche Exploration des Mediastinums möglich ist.

2.7 Prognose

Die Indikation zur Erstoperation sollte auch im Falle o.g. asymptomatischer Patienten großzügig gestellt werden, da Folgeschäden von Hyperkalzämie bei nicht suffizient therapiertem Verlauf zu erwarten wären, da die Morbidität gering ist und Letalität so gut wie nie auftritt (Augustin et al., 1987). Auch vermeindlich asymptomatische Patienten profitieren von der Operation, indem einige präoperativ als unspezifisch eingeschätzte Beschwerden postoperativ verschwanden (Burney et al., 1999). Da der Operationserfolg stark von der Erfahrung des Operateurs abhängt, sollten Nebenschilddrüsenoperationen möglichst in Zentren mit Erfahrung auf dem Gebiet der Nebenschilddrüsenchirurgie, etwa mit einer Operationsrate in einer Größenordnung von mehr als 10 NSD- Eingriffen pro Jahr, und von einem Chirurgen mit Expertise und speziellem Interesse und Vorkenntnissen auf

diesem Gebiet durchgeführt werden (Kristoffersson et al., 1986; Rothmund, 1991; Rothmund et al., 1999; Spelsberg et al., 1999; Ziegler, 1999).

In Zentren, in denen weniger als 10 NSD- Eingriffe pro Jahr durchgeführt werden, beträgt der Operationserfolg nur zwischen 60 - 70%, im Gegensatz zu 90 - 95% an spezialisierten Zentren, bei außerordentlich geringer Mortalität. Bei 19 - 56% der zur Reoperation vorgestellten Patienten liegen die EK in orthotoper Lage, woraus ersichtlich ist, daß der größte Anteil der Fälle bei persistierendem pHPT auf in situ belassene EK zurückzuführen ist (Spelsberg et al., 1999). Persistierender pHPT wird mit einer Häufigkeit von 3,5 - 7%, rezidivierender pHPT mit 0,4 - 1,3% angegeben (Brennan et al., 1984).

Bei reoperierten Patienten finden sich häufiger Hyperplasien als bei Erstoperierten, da eine Mehrdrüsenerkrankung häufig primär übersehen wird und dann Ursache für persistierenden pHPT ist. Bei der Erstoperation wird eine Prävalenz von ca. 5% Mehrdrüsenerkrankungen beobachtet, gegenüber 37% bei der Reoperation (Brennan et al., 1985) (siehe Tab.5, „Verteilung von NSD-Pathologie bei pHPT“).

Mariette und Mitarbeiter fanden bei 38 Reoperationen in 50% Adenome, 38% Hyperplasien, 10% normale NSD und in 1,2% ein NSD- Karzinom (Mariette et al., 1998). Tabelle 5, „Verteilung von NSD- Pathologie bei pHPT“, zeigt, daß die Rate von NSD-Hyperplasie bei der Erstoperation bei pHPT wesentlich geringer ist:

Tab. 5: Verteilung von NSD-Pathologie bei pHPT

	Patienten	Adenom	multiple Adenome	Hyper- plasie	Karzinom
Rothmund, 1991	544	85,3%	4,4%	9,9%	0,36%
Funke et al., 1997	414	76,5%	6,8%	15,9%	0,8%
Spelsberg et al., 1999	1634	70,5%	2,8%	26,5%	0,2%

3 Zielsetzung

Reoperationen sollen Spätfolgen des persistierenden oder rezidivierenden primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) vermindern. Dies muß gegen die höheren operationsbedingten Risiken, höhere Morbidität und geringere Erfolgsrate als bei Erstoperationen abgewogen werden.

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, inwieweit Patienten, die an einem persistierenden oder rezidivierenden pHPT leiden, von einer Reoperation objektiv und subjektiv profitieren.

Hypothese: Beobachtungen zufolge fiel ein Kontrast zwischen postoperativen Laborwertveränderungen sowie auch postoperativen Komplikationen und der subjektiven Patientenzufriedenheit auf. Postoperativ wiederhergestellte Normokalzämie führte nicht regelmäßig zu Verbesserung von Lebensqualität und Patientenakzeptanz.

Es soll die Korrelation von subjektiver Befindlichkeit und objektiven Blutbefunden untersucht werden. Inhalt dieser Studie ist außerdem eine Evaluation perioperativer Parameter.

Das Ziel dieser Studie ist es dementsprechend, den subjektiven Benefit der Patienten durch die Reoperation zu untersuchen und Gründe für postoperative Unzufriedenheit zu identifizieren.

Durch Befragung der Patienten in Form eines standardisierten Interviews, angelehnt an den SF-36- Fragebogen, einschließlich pHPT-assoziierter Symptome, soll herausgefunden werden, welche Auswirkung die Reoperation auf die Symptome und die Lebensqualität hatte. Eine abschließende Frage nach der subjektiven Einschätzung des Benefits durch die Reoperation faßt die Akzeptanz durch den Patienten zusammen.

Burney und Mitarbeiter konnten in zwei ähnlichen Studien zeigen, daß der für den pHPT erweiterte SF-36- Fragebogen sich als hoch sensitives Untersuchungsinstrument zur Befindlichkeitsevaluation bei pHPT einsetzen läßt (Burney et al., 1996; Burney et al., 1999).

Erstmals in der Literatur soll in der vorliegenden Studie dieser Fragebogen den Benefit durch die Reoperation bei pHPT untersuchen.

Kriterien zur zuverlässigen Vorhersage der postoperativen Patientenzufriedenheit und der zu erwartenden Symptomverbesserung sollen identifiziert werden, die in die Indikationsstellung mit einfließen könnten.

4 Patienten und Methodik

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Zur Klärung der erläuterten Fragestellung, sind im Zeitraum von September 1995 bis Oktober 1998 im Rahmen einer analytischen, prospektiven, explorativen, epidemiologischen Kohorten-Studie 32 Patienten der Klinik für Allgemeinchirurgie der Philipps- Universität Marburg nachuntersucht worden.

Kriterium für die Aufnahme in die Studie war eine Reoperation wegen eines primären Hyperparathyreoidismus in der oben genannten Abteilung zwischen 1987 und 1997 (11.03.1987 und 13.08.1997). Diese Voraussetzungen erfüllte ein Patientenkollektiv von 50 Patienten.

Diese Patienten waren mit der Diagnose „persistierender pHPT“ oder „rezidivierender pHPT“ reoperiert worden. Die Diagnose „persistierender pHPT“ war gestellt worden, wenn die Hyperkalzämie (Werte $> 2,6$ mmol/l) nach der Voroperation bestehen geblieben war oder innerhalb von sechs Monaten wieder aufgetreten war. „Rezidivierender pHPT“ lag bei dem anderen Teil des Studienkollektivs vor, bei dem die Hyperkalzämie erst nach einem mindestens sechsmonatigen normokalzämischen Intervall wieder aufgetreten war.

Zunächst wurde versucht, zu allen 50 Patienten telefonisch Kontakt herzustellen. Dabei ergab sich, daß drei Patienten (6%) in der Zwischenzeit verstorben waren und vier Patienten (8%) nicht mehr zu erreichen oder unbekannt verzogen waren. Letzteres war auch bei einem italienischen Patienten, der schon zur Reoperation aus dem Ausland angereist gekommen war, der Fall. Telefonisch wurden die Patienten zu der geplanten Nachuntersuchung eingeladen und über deren Durchführung sowie die Freiwilligkeit der Teilnahme informiert. Nach Terminvereinbarung bekamen die Untersuchungsteilnehmer einen Brief zur Einladung und Bestätigung der verabredeten Daten zugesandt. Gleichzeitig erhielten die Hausärzte, bzw. die behandelnden Ärzte der Untersuchungsteilnehmer, ein Informationsschreiben über die geplante Nachuntersuchung. Es erschienen 32 Patienten (64%) in der Poliklinik der Abteilung für Allgemeinchirurgie, bzw. wurden die Patienten in

Einzelfällen zu Hause oder, wie in einem Fall im Altersheim, zur Nachuntersuchung aufgesucht. Nach erfolgter Nachuntersuchung erging ein Arztbrief mitsamt der erhobenen Laborbefunde an die jeweils behandelnden Ärzte sowie in Kopie an die Nachuntersuchungsteilnehmer. 11 Patienten (22%) konnten oder wollten nicht an der Nachuntersuchung teilnehmen, gaben aber telefonisch Auskunft über ihren derzeitigen Gesundheitszustand, die Entwicklung ihres Kalziumspiegels, sowie ihre Befindlichkeit vor und nach der Reoperation. Auch mit diesen 11 Patienten wurde das gesamte standardisierte SF-36 Interview geführt. Bei den sie betreuenden Ärzten wurden Kalzium- und Parathormon- Laborparameter erfragt, so daß Langzeitergebnisse von insgesamt 43 Patienten (86%) vorliegen. Diese auswärtig erhobenen Laborbefunde wurden allerdings nicht quantitativ in der Studie verwandt.

4.2 Datenerhebung

Präoperative, perioperative und frühpostoperative Daten der Reoperationen wurden durch einen Dokumentator zusammengestellt. Dabei erfolgte die Datenverarbeitung durch eine dBase IV- Datei (Lizenz für Prof. Dr. M. Rothmund, Klinik für Allgemeinchirurgie, Philipps- Universität Marburg, Lizenz- Nummer: 1467515-29). Mittels eines standardisierten Erfassungsbogens, waren Informationen zur Anamnese, der Voroperation, falls diese in Marburg stattgefunden hatte, präoperative Befunde, Laborwerte, Lokalisationsdiagnostik, Gegebenheiten der Operation, der histologische Befund und Laborwerte der postoperativen Phase und der Kalzium-Substitutionstherapie erfaßt worden. In einigen Fällen war es auch nötig, noch einmal die komplette Krankenakte einzusehen. Bezüglich der Lokalisationsdiagnostik ist zu erwähnen, daß die Sonographie meist durch einen besonders dazu ausgewiesenen Untersucher in der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität Marburg vorgenommen worden war (Geräte: Picker International LSC 7000, Cleveland, Ohio, USA, und Acuson 128, Siemens, München, Deutschland, mit 5 und 7,5 MHz Schallköpfen). Von den darüber hinaus, hier nach Häufigkeit aufgeführten Untersuchungen, wie

Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Thallium-Technetium-Szintigraphie und selten Angiographie oder selektive Venenblutentnahme, waren die Untersuchungsergebnisse, ohne daß sich technische Details zurückzuverfolgen ließen, dokumentiert worden.

Die intraoperativ vorgefundenen Lageverhältnisse der Nebenschilddrüse(n), wurden als „normal“ eingestuft, wenn die NSD in anatomisch orthotoper Lage, das heißt für die obere NSD kranial der Arteria thyroidea inferior und dorsal des Nervus recurrens und die untere NSD kaudal der Arterie und ventral des Nerven, jeweils in enger Lagebeziehung zur Schilddrüse, zu finden war. Alle anderen Auffindungsorte wurden unter „dystop“ subsummiert, wobei desweiteren nach typischen Lagevarianten wie „hinteres Mediastinum“ oder „vorderes Mediastinum“ unterteilt wurde. Aufgrund der makroskopischen Angaben des Operators, bestätigt durch den histologischen Befund, konnten die Diagnosen „Adenom“, „Doppeladenom“ oder „Hyperplasie“, unter Angabe der Anzahl hyperplastischer EK, getroffen werden. Der histopathologische Befund wurde durch das Institut für Pathologie der Philipps- Universität Marburg gestellt. Die morphologische Differenzierung in Hauptzellen, wasserhelle Zellen, oxyphile und lipophile Zellen wurde nicht routinemäßig dokumentiert.

Angaben zum postoperativen Verlauf in bezug auf eventuell persistierende Hyperkalzämie, Hypokalzämie mit der Notwendigkeit zur Kalzium- und Vitamin D- Substitution oder Heilungsverzögerung, Recurrensparese und die stationäre Aufenthaltsdauer wurden bei der Dokumentation dem Krankenblatt entnommen. Mortalität war nicht aufgetreten.

4.2.1 Durchführung der Nachuntersuchung

Für die Nachuntersuchung wurde ein graduierter, standardisierter Fragebogen verwandt, der sich in der Arbeitsgruppe von PD Dr. C. Hasse bereits im Rahmen einer anderen Studie bewährt hatte (Hasse et al., 2000, siehe Fragebogen im Anhang). Dieser Fragebogen ist in Anlehnung an den SF-36 Fragebogen entwickelt worden, ein für die Gesundheitszustands-Evaluation anerkanntes Hilfsmittel, dessen Eignung zur Evaluation bei pHPT von Burney

und Mitarbeitern erwiesen worden war. Burney und Mitarbeiter evaluierten in zwei ähnlichen Studien, ob der SF-36 Fragebogen in Kombination mit pHPT-charakteristischen Zusatzfragen sensitiv genug ist, um den Gesundheitszustand bei pHPT Patienten und einer normalen Referenzpopulation differenzieren zu können. Die abgefragten pHPT-charakteristischen Symptome stützten sich auf Fachliteratur, Expertenwissen und die Erfahrung mit pHPT Patienten in der die Studie durchführenden Abteilung. Es fand sich eine signifikante Einschränkung des evaluierten Gesundheitszustandes unter den pHPT Patienten gegenüber einer normalen SF-36-Referenz-Population und eine deutliche Verbesserung bei den pHPT-Patienten nach operativer Korrektur der Hyperkalzämie. Dies bestätigte den Einsatz des für den pHPT erweiterten SF-36- Fragebogens als hoch sensitives Untersuchungsinstrument zur Befindlichkeitsevaluation bei pHPT (Burney et al., 1996; Burney et al., 1999).

In skaliert, standardisierter Form wird der prä-und postoperative Gesundheitsstatus abgefragt auf den Gebieten körperlicher Beeinträchtigung, psychischer Veränderungen, Schmerzen sowie Kondition und Leistungsfähigkeit bzw. Schwäche. Desweiteren werden klassische pHPT-assoziierte Symptome evaluiert. Der von uns verwandte Fragebogen besteht aus 30 Fragen und einer 31. Frage nach der Zufriedenheit im Sinne der Patientenakzeptanz der Reoperation.

Die standardisierten Antwortmöglichkeiten bezüglich der Symptome in der präoperativen Phase sind graduiert als: „ja“, „gelegentlich“, „nein“ oder „weiß nicht“. Bezüglich der postoperativen korrespondierenden Symptome ist folgende Graduierung vorgegeben: „vermehrt“, „gleich“, „zwischenzeitlich besser“, „besser“, „beschwerdefrei“ oder „neu aufgetreten“.

Die Befragung erfolgte in Form eines standardisierten Interviews immer durch den gleichen Untersucher, dem die Patienten bislang unbekannt waren. Die Interviewdaten wurden durch den Untersucher für jeden einzelnen Patienten auf einem separaten Fragebogen dokumentiert.

Eine frei gestellte Frage nach „anderen Beschwerden“ sollte dem Patienten die Möglichkeit geben, Symptome zu erwähnen, die durch die standardisierten

Fragen nicht abgedeckt worden waren. Abschließend wurde jeder Patient standardisiert dazu befragt, wie zufrieden er mit der Reoperation war, ob er davon profitiert habe und sich retrospektiv nochmals dafür entscheiden würde. Graduierung: „sehr zufrieden“, „zufrieden, aber keine Veränderung durch die Reoperation“ und „nicht zufrieden“, wenn der Patient sich retrospektiv nicht noch einmal für die Reoperation entscheiden würde.

Neben dem standardisierten Interview war eine physische Untersuchung und eine Blutentnahme Bestandteil der Nachuntersuchung.

Dazu wurde mittels einer Butterfly- Kanüle am liegenden Patienten aus einer oberflächlichen Unterarmvene so Blut entnommen, daß stauungsbedingte artifizielle Veränderungen möglichst vermieden wurden.

Desweiteren erfolgte die Abgabe einer Spontanurinprobe jedes Patienten, die ebenfalls zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gewonnen wurde. Dazu sollten die Nachuntersuchungsteilnehmer nach Möglichkeit seit mindestens zwei Stunden nüchtern gewesen sein.

4.2.2 Laborparameter

Bei allen Patienten wurden Gesamtkalzium und ionisiertes Kalzium, Chlorid, Phosphat, Albumin, Alkalische Phosphatase, Kreatinin und Parathormon intakt im Serum bestimmt.

Dazu wurden die Proben direkt nach der Blutentnahme im Zentrallabor des Klinikums (Leiter: Prof. Dr. Gressner) bearbeitet. Die Parathormonproben wurden eiskühlt gelagert, umgehend abzentrifugiert und tiefgefroren der einmal wöchentlichen Bestimmung im Labor der Abteilung für Endokrinologie des Klinikums der Philipps- Universität Marburg (Leiter: Prof. Dr. Arnold) zugeführt.

Die Ermittlung der Elektrolytkonzentrationen von Kalzium, Chlorid und Phosphat erfolgte durch selektive Mehrkanalanalyse des Gerätes 747 des Herstellers Hitachi, vertrieben durch Boehringer- Mannheim, Mannheim, Deutschland.

Gesamtkalzium wurde komplexometrisch mit Kresolphthalein und ionisiertes Kalzium mit Kalzium- selektiven, bzw. -sensitiven Elektroden bestimmt. Der Referenzbereich lag für Gesamtkalzium bei 2,1 - 2,6mmol/l, für ionisiertes Kalzium bei 1,15 - 1,30mmol/l. Innerhalb des Referenzbereichs galten die Patienten als normokalzämisch, darunter wurden sie als hypo-, darüber als hyperkalzämisch eingestuft.

Wiederum potentiometrisch erfolgte die Chloridbestimmung mittels (ISE) ionenselektiver/ ionensensitiver Elektroden. Referenzbereich: 98 - 108mmol/l.

Bei der Analyse des anorganischen Serumphosphatspiegels mittels der Molybdatmethode wird Molybdänblau photometrisch gemessen, welches ein reaktiv entstandener Komplex aus anorganischem Phosphat und Ammoniummolybdat ist. Referenzbereich: 0,84 - 1,50mmol/l.

Die Albuminkonzentration wurde immunologisch unter Verwendung eines spezifischen Antiserums quantifiziert. Referenzbereich: 35 - 52g/l.

Die Konzentration der Alkalischen Phosphatase wurde bestimmt, indem p-Nitrophenolat photometrisch gemessen wurde, das in einer alkalischen-Phosphatase-abhängigen Reaktion entstanden ist. Referenzbereich: 40 - 190U/l.

Kreatinin ist nach der Methode nach Jaffé bestimmt worden, bei der es durch Reaktion mit Pikrinsäure zu einer Farbkomplexbildung kommt. Referenzbereich: 0,6 - 1,1mg/dl.

Die hohen Qualitätsanforderungen an die Meßergebnisse des Labors wurden durch Qualitätskontrolle, unter anderem durch Teilnahme an Ringversuchen, sichergestellt.

Die Blutproben für die Bestimmung des Parathormon intakt Spiegels, wurden nach oben beschriebener Konservierung mittels eines Lumineszenzimmunoassays analysiert (Analysator von Berthold, Kit der Firma Ciba Corning, Schweiz). Die Konservierung diente dazu, dem enzymatischen proteolytischen Abbau des Peptidhormons entgegenzuwirken, da der Lumineszenzkomplex bei Bestimmung des intakten Parathormons nur mit dem kompletten 84-Aminosäure-langen Peptid zustande kommt. Referenzbereich:

15 - 70pg/ml. Patienten mit Werten oberhalb des Referenzbereichs wurden als hyperparathyreot, unterhalb als hypoparathyreot eingestuft.

Aus der Spontanurinprobe wurde die Kalziumkonzentration mittels (ISE) ionenselektiver/ ionensensitiver Elektroden im Hitachi-Analysator (vertrieben durch Boehringer-Mannheim, Mannheim, Deutschland) im Zentrallabor bestimmt. Zur eventuellen Überprüfung der Korrektheit dieses Wertes wurde die Probe am Flammenphotometer gegengemessen. Die Probe wurde sofort verarbeitet, so daß kein Salzsäurezusatz nötig war, womit das Ausfallen von Kalziumsalzen verhindert werden kann. Referenzbereich: 2,5 - 7,5mmol/d in 0,9 - 1,5l, also ~ 2,3 - 6,7mmol/l.

Hier wurde nur die Bestimmung der für die Studie relevanten Laborparameter genauer erläutert. Darüber hinaus wurden ergänzende Laborparameter im Sinne der angereisten Patienten zur Komplettierung der Nachuntersuchung bestimmt.

4.3 Datenauswertung und Statistik

Sämtliche Daten, einschließlich der Antworten des Fragebogens, wurden in codierter Form in eine Excel-Tabelle eingegeben (Excel 97 der Firma microsoft®, USA). Zur Zusammenfassung und Darstellung der Daten erfolgte die Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Vornehmlich deskriptive Informationen wurden als Median-Spannweite dargestellt, da von einer Normalverteilung der Werte der Grundgesamtheit nicht ausgegangen werden kann. Um die statistische Signifikanz von Unterschieden zu untersuchen, kamen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Theoretische Chirurgie, Philipps Universität Marburg (Leiter: Prof. Dr. Lorenz), vertreten durch Herrn Dr. Sitter, folgende Tests zur Anwendung (Statistikprogramm SAS, Version 8.0, North Carolina, USA, lizenziert für Prof. Dr. W. Lorenz):

- der Chi²-Test, bzw. der Exakte Test nach Fischer, mit dem sich die Existenz eines Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen, z.B. Symptomen, nachweisen läßt.
- der t-Test, um kontinuierliche Parameter (z.B. Laborwerte) zweier unabhängiger Gruppen zu vergleichen.

Signifikante Werte lagen vor, wenn bei dem Signifikanzniveau von 5%, die Wahrscheinlichkeit kleiner als α 0,05 ($p < 0,05$) war, daß zu mehr als 95% die Mittelwertunterschiede nur zufällig zustande kamen und nicht tatsächlich vom jeweiligen Faktor abhängig waren. In der vorliegenden Studie wurden zwei Gruppen von Patienten bezüglich ihrer Symptomausprägung, Zufriedenheit oder ihrer Laborwerte miteinander verglichen. Für die jeweilige Gegenüberstellung wurde diese Wahrscheinlichkeit berechnet. Falls die Wahrscheinlichkeit größer ist als α , muß die Nullhypothese beibehalten werden, ist sie $< 0,05$ wird die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese abgelehnt, was bedeutete, daß ein signifikanter Unterschied vorliegt.

Die Berechnung des Chi²-Tests erfolgte aus nominal skalierten Merkmalen, weswegen Dezimalstellen gerundet wurden. So wurden zusammengefaßte Symptome, wie z.B. „Besserung renaler Symptome“ beim Vergleich zufriedener und unzufriedener Patienten für die zufriedenen Patienten mit 10 von 12 Patienten aufgeführt, wobei die exakte Dezimalzahl aussagte, daß 9,5 von 12,3 der zufriedenen Patienten, die präoperativ an renalen Symptomen litten, postoperativ eine Besserung erfahren hatten.

Da häufig aufgrund zu geringer Anzahl in den zu vergleichenden Gruppen (4 Patienten stellen die Gruppe der unzufriedenen Patienten dar) eine Warnung des Programmes ausgegeben wurde, die Validität des Tests sei nicht sicher gewährleistet, wurde der Exakte Test nach Fisher hinzugezogen, der eine Alternative zum Vierfelder-Test darstellt. Dieser Test liefert auch bei kleinen Fallzahlen immer exakte Werte.

Zum Vergleich der Laborparameter mittels t-Test, wurden von uns die Mittelwerte von Kalzium und Parathormon herangezogen (nicht der Median). Die Prüfgröße beschreibt die Verteilung der Differenz, die aus den Mittelwerten der beiden Gruppen berechnet wird. Unter der Nullhypothese haben beide

Mittelwerte den selben Erwartungswert, das heißt, er beträgt in diesem Fall 0 für die Differenz. Um die Größe des „wahren“ Unterschiedes abzuschätzen, wird ein Konfidenzintervall bestimmt. Wenn die 0 in diesem Intervall enthalten ist, kann kein Unterschied nachgewiesen werden, was ebenfalls der Beibehaltung der Nullhypothese entspricht.

Wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich, wie Symptombesserung nach der Operation im Vergleich zu vor der Operation aufgestellt, so wurden die Veränderungen bei dem individuellen Patienten im Sinne einer verbundenen Stichprobe untersucht.

Anmerkung: Durch Rundungsfehler können sich Gesamtwerte größer als 100% ergeben. Fehlende Datenwerte wurden nicht berücksichtigt. Die Angabe von 100% bezieht sich nur auf die vorhandenen Daten.

5 ERGEBNISSE

5. 1 Patientenkollektiv

5.1.1 Erst- und Reoperationen

Die vorliegende Studie umfaßt 50 Patienten. Von 43 dieser Patienten konnten Nachuntersuchungsergebnisse erhoben werden, woraus sich eine follow-up-Quote von 86% ergibt.

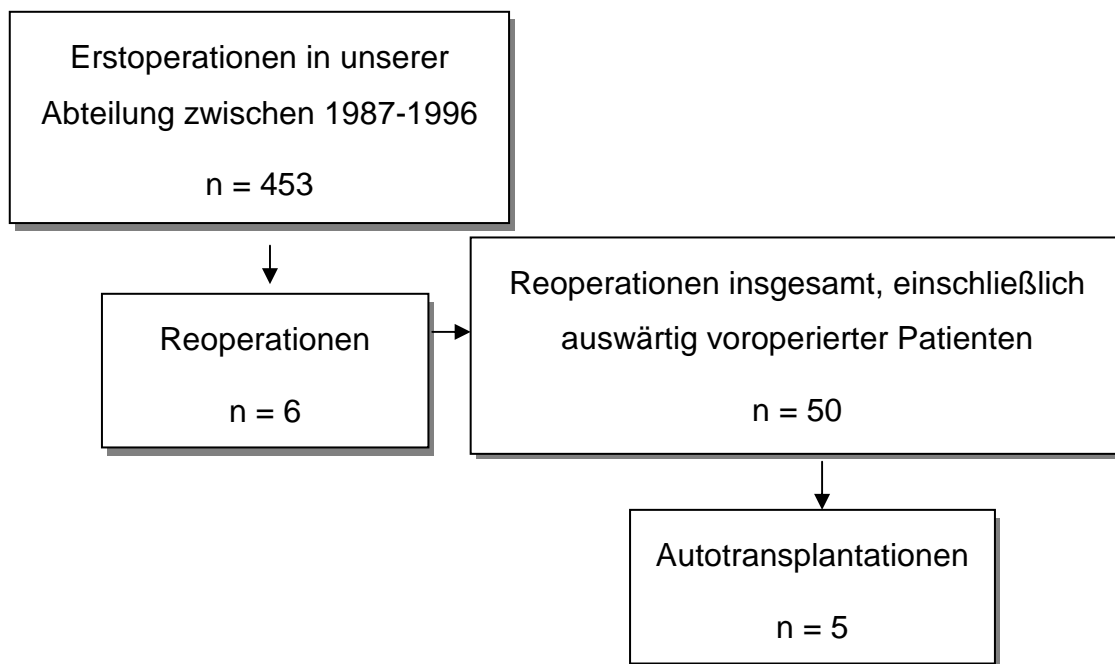
Im Zeitraum vom 11.03.1987 bis zum 13.08.1997 wurden in der Abteilung für Allgemeinchirurgie der Philipps-Universität Marburg 50 Patienten aufgrund eines persistierenden oder rezidivierenden Hyperparathyreoidismus reoperiert.

Parallel dazu (1987 - 1996) wurden 453 Erstoperationen bei Hyperparathyreoidismus durchgeführt.

Unter den 50 reoperierten Patienten befanden sich 6 (12%), deren Erstoperation schon in Marburg stattgefunden hatte. Drei Patienten (6%) hatten jeweils zwei Reoperationen in Marburg. Daß unter 453 Erstoperierten 6 Reoperationen in unserem Hause erforderlich wurden, ergibt eine Reoperationsrate von 1,3%. Die zur Reoperation überwiesenen Patienten kamen aus ganz Deutschland, in einem Fall sogar aus Italien, angereist. Nur zwei Patienten (4%) lebten in Marburg.

Aufgrund eines postoperativen Hypoparathyreoidismus war in 5 Fällen (10%) eine Autotransplantation kryopräservierten Gewebes nötig.

Grafik 1: Operationen bei pHPT in unserer Abteilung

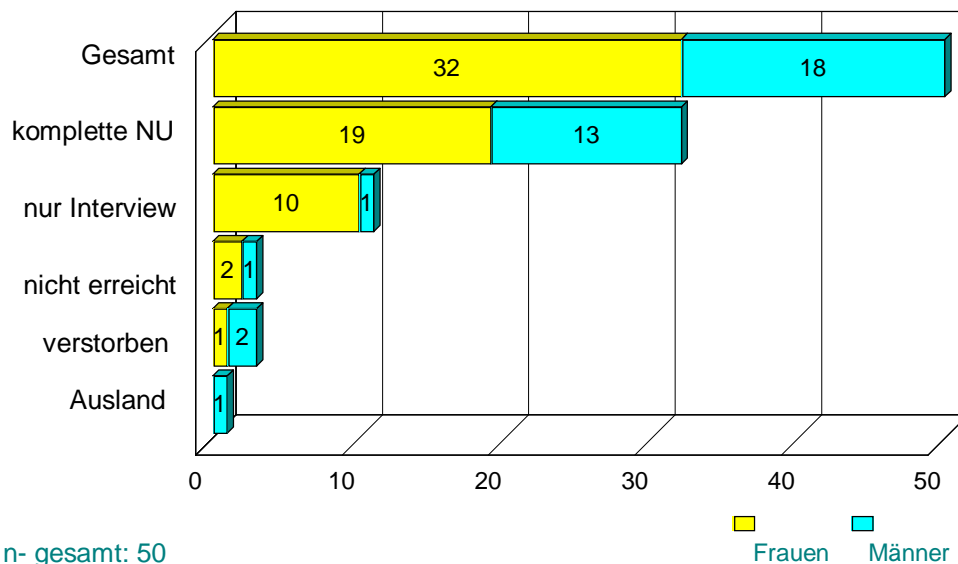


5.1.2 Verteilung weiblicher und männlicher Patienten

Die Gruppe der 50 reoperierten Patienten setzte sich zusammen aus 32 Frauen (64%) und 18 Männern (36%). Daraus ergibt sich ein Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten von 1,8:1. Dieses Verhältnis liegt bei den 43 nachuntersuchten inklusive der telefonisch befragten Patienten bei 2,1:1. Die Nachuntersuchten setzen sich zusammen aus 29 Frauen (67%) und 14 Männern (33%). Zwei der 32 Frauen waren nicht mehr erreichbar, bzw. unbekannt verzogen, eine war verstorben. Von den insgesamt 18 männlichen Patienten waren 13 (72%) zur Nachuntersuchung erschienen und einer (5,6%) nahm an der telefonischen Befragung teil. Unter den übrigen 4 männlichen Patienten waren 2 verstorben und 2 nicht mehr zu erreichen, wovon ein Patient im Ausland (Italien) lebte. Unter den nachuntersuchten 29 Frauen waren 19 persönlich (65,5%) zur Nachuntersuchung erschienen, die übrigen 10 (34,5%) nahmen am Telefoninterview teil. Das Verhältnis nachuntersuchter weiblicher und männlicher Patienten beträgt 1,5: 1, bei den telefonisch befragten Patienten ist es 10:1. Es liegen somit von 32 (64%) der 50 reoperierten Patienten Nachuntersuchungsergebnisse einschließlich Laborparametern vor.

Von insgesamt 43 (86%) Patienten liegt die Gesundheitsstatus- Evaluation anhand des modifizierten SF-36- Fragebogens vor.

Grafik 2: Verteilung weiblicher und männlicher Patienten im Studien- Kollektiv



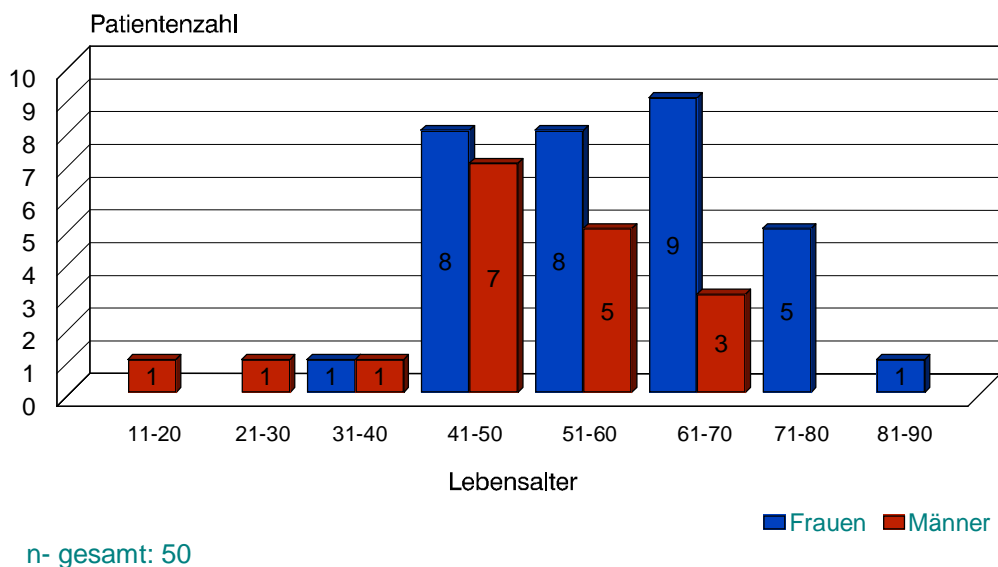
Legende:

NU: Nachuntersuchung

5.1.3 Altersverteilung

Der Altersmedian aller Patienten zum Zeitpunkt der Reoperation lag bei 53 Jahren, wobei der jüngste Patient 20 und der älteste, bzw. die älteste Patientin, 82 Jahre alt war. Es ergibt sich ein Gesamtmittelwert von 54,7 Jahren ($\pm 12,3$). Der Altersmittelwert aller weiblichen Patienten lag bei 58,3, der der männlichen Patienten dagegen bei 48,2 Jahren. Es ist ersichtlich, daß in der untersuchten Gruppe, Frauen fast zweimal so häufig an pHPT leiden als Männer und sich vornehmlich in mittlerem bis höheren Lebensalter befinden.

Grafik 3: Altersverteilung



Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lag der Altersmedian der Nachuntersuchten bei 58 Jahren, bei einer Spanne von 37 bis 88 Jahren. Diese Werte sind unverändert nach Einbeziehung der telefonisch befragten Patienten. Nimmt man bei den nicht zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten das Jahr 1997 als Altersberechnungsgrundlage an, so ergibt sich in dieser Gruppe ein Altersdurchschnitt von 61,5 Jahren (Minimum 43, Maximum 78 Jahre) mit einer Standardabweichung von 10,5 ($n = 11$). Der Median beträgt 63 Jahre. Zur Berechnung wurden wieder die verstorbenen und nicht erreichbaren Patienten ausgenommen.

So steht ein Altersmedian von 64 Jahren bei den nicht zur Nachuntersuchung erschienen aber dafür telefonisch interviewten Patienten, einem Median von 58 Jahren bei den nachuntersuchten Patienten gegenüber. Trennt man die Gruppen nach Geschlecht, so sind die nachuntersuchten Frauen im Median 59 Jahre alt, die nur interviewten jedoch schon 64. Die erschienenen männlichen Patienten waren im Median 57,5 Jahre alt, der eine telefonisch befragte Mann war 59 Jahre alt. Unter den nachuntersuchten und telefonisch interviewten Patienten zusammengekommen, betrug der Altersmedian der weiblichen Patienten 59 Jahre, der der Männer 57 Jahre.

5.2 Medizinische Ausgangssituation

5.2.1 Anzahl der Voroperationen

Von den 50 Patienten, die sich in der Abteilung für Allgemeinchirurgie der Philipps-Universität Marburg ihrer letzten Nebenschilddrüsenreoperation unterzogen hatten und somit die Untersuchungskriterien zur Aufnahme in die Studie erfüllten, war dies im Falle von 42 Patienten (84%) die erste Reoperation nach nur einer Nebenschilddrüsenvoroperation. Bei den übrigen 8 Patienten (16%) war schon mindestens ein Reeingriff nach dem Ersteingriff zur Therapie des Hyperparathyreoidismus vorgenommen worden.

Tab. 6: Anzahl der Reoperationen pro Patienten

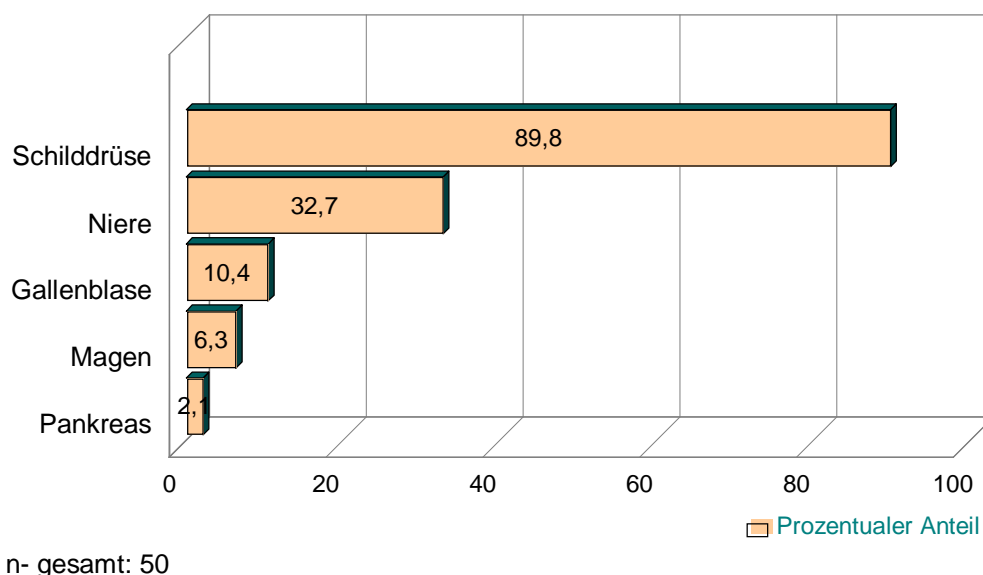
Patienten (n = 50)	Anzahl der Reoperationen
42 (84%)	1
5 (10%)	2
2 (4%)	3
0	4
0	5
1 (2%)	6

Insgesamt ergeben sich daraus 64 Reoperationen.

Dokumentiert wurden darüber hinaus Voroperationen im Bereich anderer Organe. Laut Krankenakte waren bereits 44 (89.8%) Patienten an der Schilddrüse voroperiert worden. Keine Informationen liegen darüber vor, bei wie vielen Patienten die Thyreoidektomie simultan mit einer NSD-Operation einher gegangen ist. 16 (32,7%) Patienten hatten sich einer Nierenoperation unterziehen müssen, 5 (10,4%) waren zum Zeitpunkt der Aufnahme

cholezystektomiert, 3 (6,3%) waren am Magen und 1 Patient (2,1%) am Pankreas operiert worden.

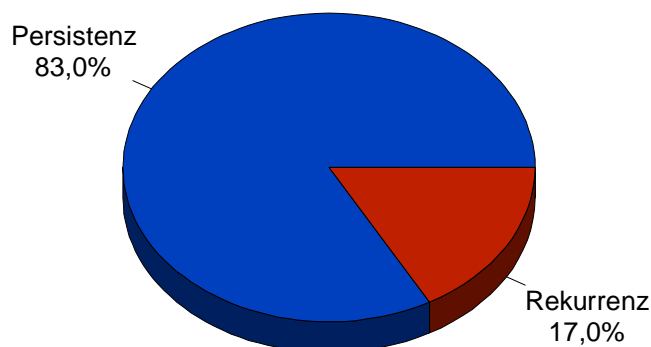
Grafik 4: Voroperationen im Bereich anderer Organe



5.2.2 Persistierender oder rekurrenter Hyperparathyreoidismus

Die Durchsicht der Patientenakten sowie die Angaben der Patienten selbst oder deren Hausärzte zum Ausgang ihrer Nebenschilddrüsen-Voroperation gab in 47 der 50 Fälle Aufschluß über den Grund, warum die Erstoperation nicht zur Heilung führte. Bei 39 von 47 Patienten (83%) persistierte der Hyperparathyreoidismus über die Voroperation hinaus. Aus einigen Aufzeichnungen war ersichtlich, daß kein Nebenschilddrüsenengewebe entnommen worden war, weil keine veränderte Parathyroidea aufgefunden werden konnte. Ein echter rekurrenter pHPT nach erfolgreich verlaufener Voroperation und einem mindestens sechsmonatigen nicht hyperparathyreoten Intervall, lag bei 8 der 47 reoperierten Patienten (17%) vor.

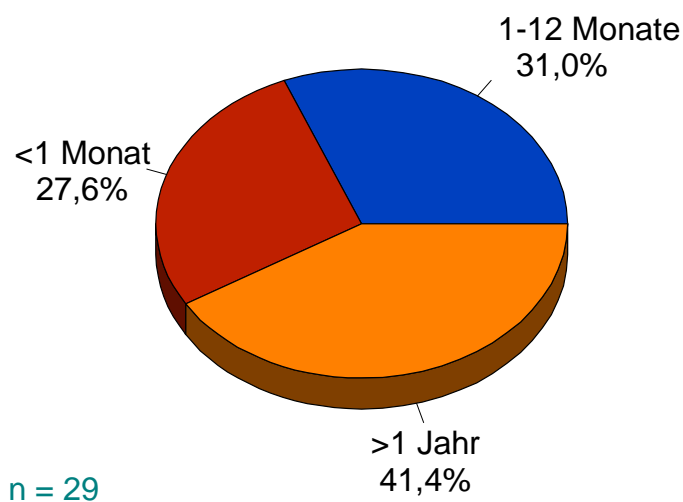
Grafik 5: Persistenz- und Rekurrenzzrate nach der Voroperation



5.2.3 Zeitintervall zur letzten Reoperation

Von der Nebenschilddrüsen-Erstoperation, bzw. der letzten vorhergegangenen Reoperation bei Patienten, die mehr als einer Reoperation bedurften, bis zu der in dieser Studie untersuchten Reoperation vergingen im Median 12 Monate. Dabei reicht der Abstand zwischen den Operationen von nur zwei Wochen bis zu einem Intervall von 20 Jahren. Mit weniger als 3 Wochen Abstand wurden 8 der 29 Patienten (27,6%), von denen diese Informationen vorliegen, reoperiert. Innerhalb von bis zu einem Jahr nach der Voroperation wurden weitere 9 Patienten (31%) reoperiert. Innerhalb des ersten Jahres wurden demnach insgesamt 58,6% der Patienten dem Reeingriff unterzogen.

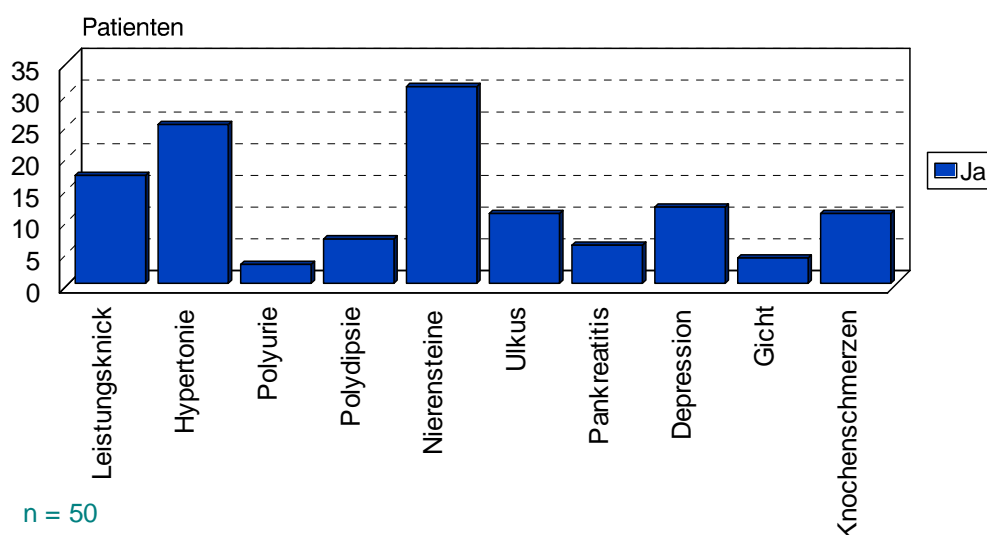
Grafik 6: Intervall zwischen Voroperation und Reoperation



5.2.4 Symptomdokumentation präoperativ

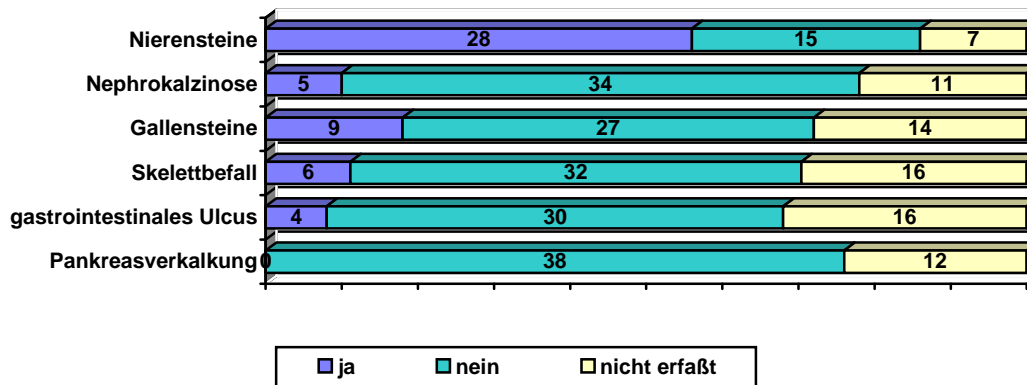
Einige pHPT assoziierte Symptome waren bereits präoperativ erfragt worden. Dabei beklagten 46% der Patienten einen Leistungsknick, 53,2% Hypertonie, 10,0% Polyurie, 21,1% Polydipsie, Nierensteine bei 67,4%, ein Magenulcus in 29%, Pankreatitis in 13,6% der Fälle, Depressionen bei 38,7%, Gichtsymptome in 10,3% und Knochenschmerzen in 23,4% der dokumentierten Fälle.

Grafik 7: Vor der Reoperation erfragte Symptome



Gleichzeitig liegen radiologische, bzw. endoskopische Untersuchungsergebnisse der präoperativen Diagnostik bezüglich häufiger pHPT-Folgeerscheinungen vor. Nierensteine fanden sich bei 28 (65,1%) Patienten, eine Nephrokalzinose bei 5 (12,8%) Patienten, Gallensteine bei 9 (25%), Skelettbefall bei 6 (15,8%) und ein gastro- intestinales Ulcus bei 4 (11,8%) Patienten. Pankreasverkalkung war nicht erfaßt worden (0%). Die Zahlen divergieren zum Teil von den anamnestischen Angaben, weil die diagnostischen Befunde nur direkt präoperativ bestehende Konditionen festgehalten haben, die Patienten aber das Auftreten des Symptoms, auch wenn es zu irgend einem früheren Zeitpunkt aufgetreten war, in die Anamnese einschlossen. Zudem war nicht in jedem Fall die Dokumentation lückenlos.

Grafik 8: Apparativdiagnostisch erfaßte Organmanifestation



5.2.5 Präoperativ asymptomatische Patienten

Als präoperativ asymptomatisch lassen sich nur drei Fälle beschreiben. Einige Patienten hatten z.B. zwar angegeben, sie seien asymptomatisch gewesen, hatten aber dokumentiertermaßen Nierensteine. So waren 29 Patienten präoperativ sicher nicht asymptomatisch, bei 11 Patienten ist zu dieser Frage nicht ausreichend Information dokumentiert worden. Drei (7,7%) Patienten können als präoperativ asymptomatisch gewertet werden.

5.2.6 MEN-Erkrankungen

Bei 4 Patienten (8%) war der pHPT im Rahmen eines Multiple Endokrine Neoplasie (MEN)- Syndroms aufgetreten. Eine Aufgliederung bezüglich MEN I- oder MEN II- Syndrom wurde nicht erfaßt.

5.2.7 Laborparameter präoperativ

Vor dem Reeingriff erfolgte die Bestimmung der für die Diagnostik des pHPT (und die Narkose) wichtiger Laborparameter. Ermittelt wurde die Serumkonzentration von Kalzium, Chlorid, Phosphat, Kreatinin, Alkalische

Phosphatase und Parathormon intakt. Aufgeführt in folgender Tabelle werden der minimale sowie der maximale Wert unter den 50 Patienten. Der Median wird angegeben für die eher breit gestreuten Werte, wie z.B. die des Parathormonspiegels, der Mittelwert mit der Standardabweichung gibt den Durchschnitt der homogenen Werte wieder.

Der mit 3,0 (Mittelwert) über den Referenzbereich von 2,6 mmol/l für Kalzium und mit 146,0 über den Referenzbereich bis 70,0 pg/ml für Parathormon hinausgehende Blutspiegel, zeigte die präoperative Hyperkalzämie und den zugrundeliegenden Hyperparathyreoidismus an. Bei 5 Patienten (10%) lag der Parathormonspiegel innerhalb des Referenzbereichs.

Die präoperativen Kreatininwerte lagen im Median bei 1,1 mmol/l bei einer Spanne von 0,7 bis 4,8 mmol/l und damit im oberen Referenzbereich (Referenzbereich 0,6 - 1,1 mg/dl), auch wenn dies keine schwerwiegende Einschränkung der Nierenfunktion anzeigt. Jedoch lagen 11 der Patienten (22%) mit dem Kreatininwert über der Referenzwertobergrenze von 1,1 mmol/l.

Tab. 7: Laborparameter präoperativ

n = 50	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standard- abweichung
Kalzium mmol/l	2,6	3,9	3,0	3,0	±0,3
Chlorid mmol/l	96,0	114,0	105,5	105,9	±4,1
Phosphat mmol/l	0,4	1,5	0,8	0,8	±0,2
Kreatinin mg/dl	0,7	4,8	1,0	1,1	±0,6
Alkalische Phosphatase u/l	68,0	228,0	137,0	144,6	±40,8
Parathormon pg/ml	44,0	1695,0	146,0	239,7	±319,6

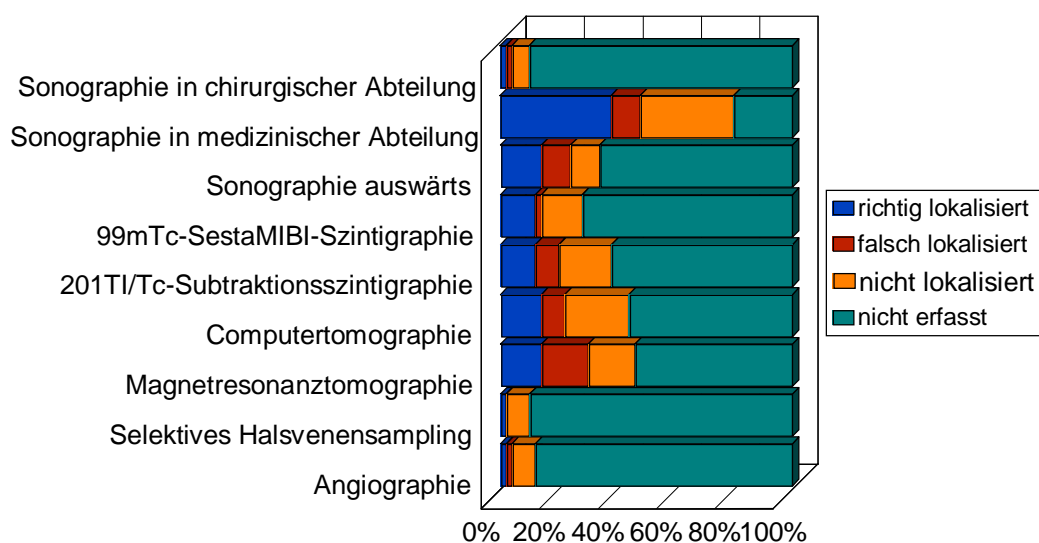
5.3 Lokalisationsdiagnostik

5.3.1 Bildgebende Verfahren

Tab. 8: Präoperative Lokalisationsdiagnostik

n = 50	richtig lokalisiert	falsch lokalisiert	nicht lokalisiert	nicht erfaßt
Sonographie chirurgische Abteilung	1 / 20%	1 / 20%	3 / 60%	45 / 90%
Sonographie medizinische Abteilung	19 / 48%	5 / 13%	16 / 40%	10 / 20%
Sonographie auswärts	7 / 41%	5 / 29%	5 / 29%	33 / 66%
Computertomographie	7 / 38%	4 / 18%	11 / 50%	28 / 56%
Magnetresonanztomographie	7 / 30%	8 / 35%	8 / 35%	27 / 54%
^{99m} Tc-SestaMIBI-Szintigraphie	6 / 43%	1 / 7%	7 / 50%	36 / 72%
²⁰¹ Tl/Tc-Subtraktionsszintigraphie	6 / 32%	4 / 21%	9 / 47%	31 / 62%
Angiographie	1 / 17%	1 / 17%	4 / 66%	44 / 88%
Selektives Halsvenensampling	1 / 20%	0 / 0%	4 / 80%	45 / 90%

Grafik 9: Lokalisationsdiagnostik prä-re-operativ



n = 50

Zur Lokalisationsdiagnostik vor der Reoperation wurde in der eigenen allgemeinchirurgischen Abteilung eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Aufgeführt wurden außerdem Ultraschalluntersuchungen, die in der medizinischen Abteilung der Philipps- Universität Marburg sowie solche, die auswärts in den Zentren, die die Patienten zuvor behandelt hatten, vorgenommen wurden.

Darüber hinaus kamen Computertomographie, Magnetresonanztomographie, ^{99m}Tc -SestaMIBI-Szintigraphie, $^{201}\text{Tl}/\text{Tc}$ -Subtraktionsszintigraphie, Angiographie und selektives Halsvenensampling im eigenen Krankenhaus zur Anwendung.

Die Sonographiediagnostik der medizinischen Abteilung der Philipps-Universität Marburg zeigte im Vergleich mit oben genannten Verfahren, am häufigsten die Lokalisation der vergrößerten Nebenschilddrüsen mit richtiger Lokalisation in 48% der Fälle an. Untersuchungen wie Angiographie und selektives Halsvenensampling werden nur in wenigen Fällen angewendet, so daß nur geringe Fallzahlen vorliegen.

5.4 Therapie - Reoperation

5.4.1 Operative Gegebenheiten

Bei der Mehrzahl der 50 reoperierten Patienten fand lediglich eine Reoperation in der Allgemeinchirurgischen Abteilung der Philipps- Universität Marburg statt. In 3 Fällen mußte jedoch eine zweite Reoperationen in Marburg vorgenommen werden. Es wurden alle noch vorhandenen Epithelkörperchen (EK) aufgesucht und dargestellt und deren Anzahl und Position dokumentiert.

Alle 4 NSD konnten bei 1 Patienten von 45 dokumentierten Fällen (2,2%) dargestellt werden. Bei 4 Patienten (8,9%) wurden 3 NSD, bei 11 (24,4%) 2 NSD und bei 29 Patienten (64,4%) 1 NSD identifiziert werden. Es war kein Fall dokumentiert (0%), wo keine einzige NSD gefunden wurde. In 5 von den 50 Fällen (10%) waren diese Informationen nicht erfaßt. Allerdings sind drei dieser fünf Patienten nicht durch die Operation geheilt worden, so daß die entsprechende NSD nicht gefunden worden zu sein scheint. In den anderen

zwei Fällen, in denen die intraoperative Identifikation von NSD nicht dokumentiert wurde, sind die Patienten dennoch durch den Eingriff vom pHPT geheilt worden, so daß die erfolgreiche Lokalisation anzunehmen ist. In beiden Fällen sind Schilddrüse und Thymus mitreseziert worden. Eine zusätzliche 5. NSD wurde nicht (0%) vorgefunden.

Eine vergrößerte NSD, als NSD- Tumor dokumentiert, wurde beim Reeingriff bei 30 von 42 (dokumentierten Fällen) Patienten vorgefunden (70,1%), dokumentiert als 28 solitäre Adenome und 2 solitäre Hyperplasien. Zwei hyperplastische NSD wurden bei 3 Patienten beschrieben (7,1%), Doppeladenome in weiteren 4 (9,5%) Fällen und 3 vergrößerte NSD bei einem Patienten (2,4%). Nicht dokumentiert war die Anzahl der Tumoren in 8 der 50 Fälle (16%). Unter diesen 8, wo keine Aussage über die Anzahl der gefundenen vergrößerten NSD gemacht wurde, sind 5 der nicht geheilten Patienten, aber auch drei geheilte Patienten, bei denen die betroffene NSD demzufolge entfernt worden sein muß. Eine Vierdrüsenhyperplasie habe in 4 Fällen (9,5%) der Erkrankung zugrundegelegen. Es waren bei diesen Patienten nur in einem Fall überhaupt 3 NSD intraoperativ identifiziert und entfernt worden, was auch zu Normokalzämie führte. Bei 2 weiteren Patienten wurden 2 NSD identifiziert und entfernt. Bei einem der beiden liegen keine Nachuntersuchungsergebnisse vor und bei Entlassung war das Serumkalzium mit 2,6 mmol/l noch grenzwertig im oberen Referenzbereich. Der zweite Patient war normokalzämisch. Bei einem einzigen Patienten wurde nur eine NSD aufgefunden und entfernt, wobei bei diesem Patienten die Hyperkalzämie persistierte.

5.4.2 Entnommenes Gewebe

Entnommen wurde bei 35 Reeingriffen (79,6%) eine NSD, bei 7 Eingriffen (15,9%) zwei NSD, und in 2 Fällen (4,6%) 3 NSD. Bei 6 von 50 Patienten (12%) war diesbezüglich nichts dokumentiert worden. Zwei dieser nicht dokumentierten Fälle scheinen jedoch trotzdem mit einer NSD Entfernung vonstatten gegangen zu sein, da diese Patienten durch den Eingriff geheilt

wurden. Die vier anderen Patienten sind nicht geheilt worden. In diesen vier nicht geheilten Fällen waren 2 NSD identifiziert worden, jedoch in situ belassen worden. Bei zwei weiteren Patienten seien die NSD in anatomisch regelrechter Position vorgefunden worden. Nur in einem einzigen Fall ist gar keine NSD aufgefunden und entfernt worden.

Das Gewicht der entfernten EK lag zwischen 0,1 und 23,4g, bei einem Mittelwert von 2,2g.

Intraoperative Biopsien wurden bei 26 der 28 dokumentierten Fälle (92,9%) entnommen. „Keine Biopsie“ der NSD war bei 2 Patienten vermerkt (7,1%). Bei 22 von 50 Patienten war dies nicht explizit dokumentiert (44%). Zweifach biopsiert wurde bei 6 Reeingriffen (21,4%), dreifach biopsiert bei 2 der o.g. Operationen (7,1%). Jeweils eine Biopsie wurde bei 18 Reeingriffen (64,3%) entnommen, woraus sich ein Mittelwert von 1,3 biopsierten NSD pro Reeingriff ergibt. Auf alle 50 Reeingriffe bezogen wurde in 52% der Reoperationen biopsiert, was 0,7 Biopsien pro Eingriff bedeutet.

Im Verlauf der Reoperation war bei 21 Patienten (42%) die Thymusdrüse mit reseziert worden, bei den übrigen 29 Patienten (58%) war sie belassen worden, oder bereits nicht mehr vorhanden.

Die Schilddrüse war bei 15 Patienten mitreseziert worden (30%), bei den anderen 35 Patienten (70%) war sie belassen worden oder bereits nicht mehr vorhanden. Als bereits voroperiert war die Schilddrüse allerdings in anderem Zusammenhang schon bei 44, also 89,8% der Patienten angegeben worden. Dabei mag es sich zum Teil um Hemithyreodektomien gehandelt haben.

5.4.3 Replantation/ Autotransplantation

Eine Replantation frischen NSD-Gewebes in anatomisch normotope Position während der Reoperation wurde in 6 Fällen vorgenommen (12,3%). Bei den anderen 43 Patienten (87,8%) war das nicht durchgeführt worden, bzw. war in einem Fall keine Information dazu erfaßt worden.

Insgesamt wurde bei 5 Patienten (10%) eine Autotransplantation von NSD-Gewebe in die Unterarmmuskulatur vorgenommen worden. Bei den übrigen 45 Patienten (90%) war dies nicht der Fall. Von diesen 5 autotransplantierten Patienten waren 3 zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung normokalzämisch, einer dennoch hypokalzämisch und ein anderer hyperkalzämisch.

Bei einem Patienten waren sowohl Replantation als auch eine Autotransplantation dokumentiert worden.

5.4.4 Typische und atypische Lokalisation

Während der Reoperation konnten 7 der NSD- Tumoren der insgesamt 50 Patienten in anatomisch orthotoper Lage aufgefunden werden (14%). Als dystop beschrieben wurde die Lokalisation von 34 EK (68%). Diese dystopen Lokalisationsorte verteilen sich, wie im Folgenden aufgezählt, auf den Halsbereich, die Thymusdrüse, die Schilddrüse sowie das vordere und hintere Mediastinum. 11 (22%) der dystopen Fälle ließen sich keiner Region zuordnen, nur die Tatsache, daß die NSD dystop aufgefunden wurde, war dokumentiert. In 9 der 50 Fälle lag nicht einmal darüber eine Angabe vor (18%).

Im Halsbereich waren NSD- Tumoren in 9 Fällen zu finden gewesen (18%), nicht dort in 32 der Fälle (64%), der Anteil der fehlenden Dokumentation zu diesem Sachverhalt von der Gesamtzahl der 50 reoperierten Patienten betrug 9 (18%).

In der Thymusdrüse wurden die EK bei 4 Patienten vorgefunden (8%), in 32 Fällen war dort kein NSD- Gewebe gefunden worden (64%), bei 14 von 50 Patienten war dies nicht erfaßt (28%).

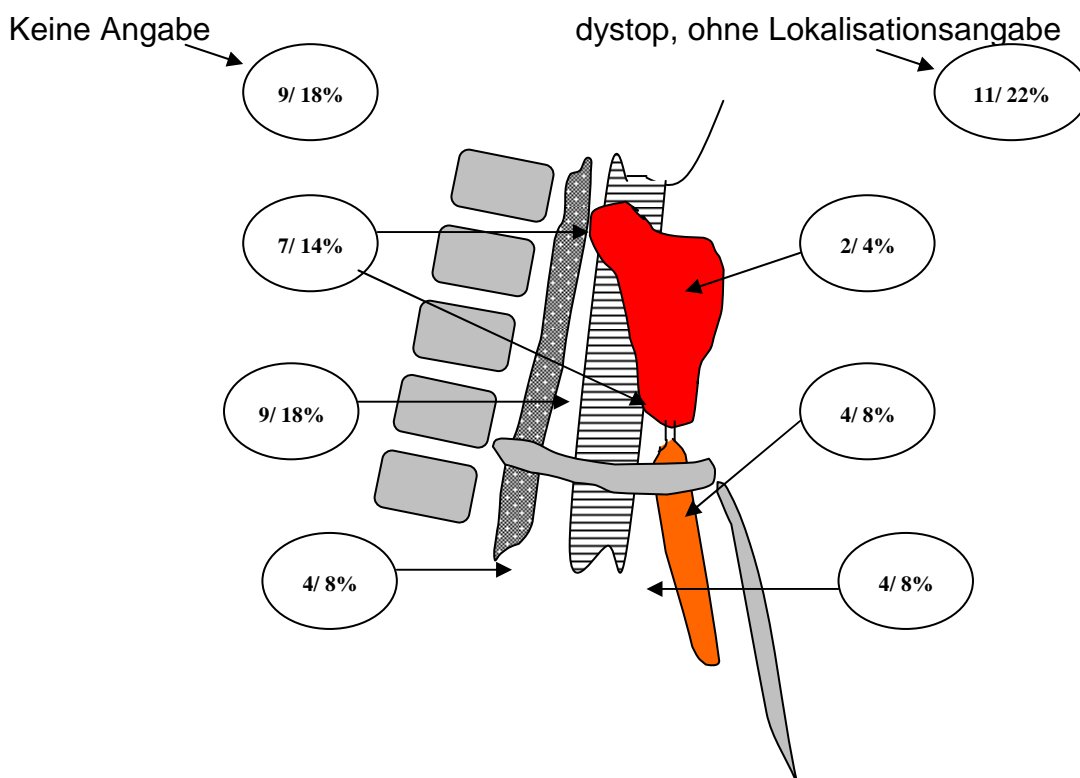
In der Schilddrüse war bei 2 Patienten NSD- Gewebe zu finden gewesen (4%), nicht dort bei 36 Reoperationen (72%), nicht erfaßt in 12 von 50 Fällen (24%).

Insgesamt im vorderen Mediastinum befanden sich 4 der entfernten EK (8%), nicht dort 33 (66%), nicht erfaßt bei 13 Patienten (26%). Im hinteren Mediastinum lagen 4 der entfernten EK (8%), nicht dort 32 (64%), nicht erfaßt bei 14 Patienten (28%).

Eine Sternotomie war bei 16 Reoperationen erforderlich gewesen (32%), bei den verbleibenden 34 Patienten (68%) wurde nicht mittels Sternotomie mediastinal exploriert. Unter den sternotomierten Patienten befanden sich 6 der nicht Geheilten, die anderen 4 nicht geheilten Patienten waren keiner Sternotomie unterzogen worden. Dementsprechend war bei 7 der Sternotomierten eine Normokalzämie erreicht worden, 3 wurden hypokalzämisch.

Zusammengefasst ergibt sich, daß alleine durch die Halsexploration über einen Kocherschen Kragenschnitt 30 Patienten erfolgreich reoperiert werden konnten (60%). Im Mediastinum lokalisiert wurden 8 Nebenschilddrüsen vorgefunden. Durch Exploration von Hals und vorderem Mediastinum gemeinsam konnten insgesamt 13 der 50 Patienten (26%) erfolgreich reoperiert werden. Wie oben beschrieben, wurde in 16 Fällen eine Sternotomie vorgenommen. Insgesamt 10 Patienten (20%) konnten trotz alledem nicht geheilt werden.

Grafik 10: Epithelkörperchen-Lokalisation bei der Reoperation



5.4.5 Histopathologischer Befund

Der histopathologische Befund zeigte ein solitäres Adenom in 28 Fällen (56%). Ein Doppeladenom lag in 4 der Befunde (8%) vor. Nichts diesbezüglich erfaßt war in 5 von 50 Fällen (10%). Diese 32 Adenome stellten sich zytologisch in 12 Fällen als Hauptzelladenome und in 5 Fällen als Wasserhelle- Zellen-Adenome dar. Eins der solitären Adenome imponierte als zystischer Tumor. Der histopathologische Befund einer Hauptzellhyperplasie, im Gegensatz zum Adenom nicht monoklonal, war bei 3 der 26 diesbezüglich dokumentierten Fälle gestellt worden (11,5%). Eine Wasserhelle- Zellen- Hyperplasie lag bei 1 von 30 Patienten (3,3%), bei denen dieser Sachverhalt dokumentiert war, vor. Der Nachweis von oxyphilen Zellgruppen wurde bei 6 von 37 dokumentierten Fällen (16,2%), bis auf einen Fall, sämtlich innerhalb der Adenome vorgefunden. Das Vorkommen von Zellverfettungen wurde bei 3 von 35 Fällen (8,6%) nur in Adenomen registriert.

Die Anzahl hyperplastischer Nebenschilddrüsen betrug bei 4 Patienten 4, im Sinne einer 4-Drüsen-Hyperplasie (8%). Drei Patienten zeigten jeweils 2 hyperplastische NSD (6%), bei 2 Patienten wurde jeweils 1 hyperplastisches EK gefunden (4%) und bei 22 keines (44%). Nicht erfaßt wurde dies bei 18 Patienten (36%).

Ein Nebenschilddrüsenkarzinom wurde in keinem Fall beschrieben (0%).

5.5 Postoperativer Verlauf

5.5.1 Laborparameter postoperativ

Die im Folgenden zusammengestellten Laborparameter umfassen die Daten aller 50 reoperierter Patienten. Präoperativ lag der Mittelwert des Gesamtkalziumspiegels bei 3,0 und postoperativ bei 2,4mmol/l, wobei die Werte von 1,7, bis 3,5mmol/l maximal reichten. Der Phosphatspiegel stieg von einem präoperativen Mittelwert von 0,8 auf postoperativ 1,2mmol/l. Im Abfall

der Alkalischen Phosphatase von im Median 144,0U/l präoperativ auf einen postoperativen Median von 138,0U/l spiegelt sich der verringerte Knochenumbau prozeß wider. Der Kreatininspiegel stieg dagegen leicht von einem Median von 1,0mg/dl präoperativ, auf einen Wert von 1,1mg/dl postoperativ an.

Tab. 9: Laborparameter präoperativ und postoperativ

n = 50	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Kalzium mmol/l					
präoperativ	2,6	3,9	3,0	3,0	±0,3
postoperativ	1,7	3,5	2,4	2,4	±0,3
Chlorid mmol/l					
präoperativ	96,0	114,0	105,5	105,9	±4,1
postoperativ	95,0	116,0	105,0	104,8	±4,6
Phosphat mmol/l					
präoperativ	0,4	1,5	0,8	0,8	±0,2
postoperativ	0,7	1,7	1,2	1,2	±0,3
Kreatinin mg/dl					
präoperativ	0,7	4,8	1,0	1,1	±0,6
postoperativ	0,7	5,4	1,1	1,24	±0,8
Alk. Phosphatase u/l					
präoperativ	68,0	228,0	137,0	144,6	±40,8
postoperativ	70,0	307,0	124,0	138,2	±54,2

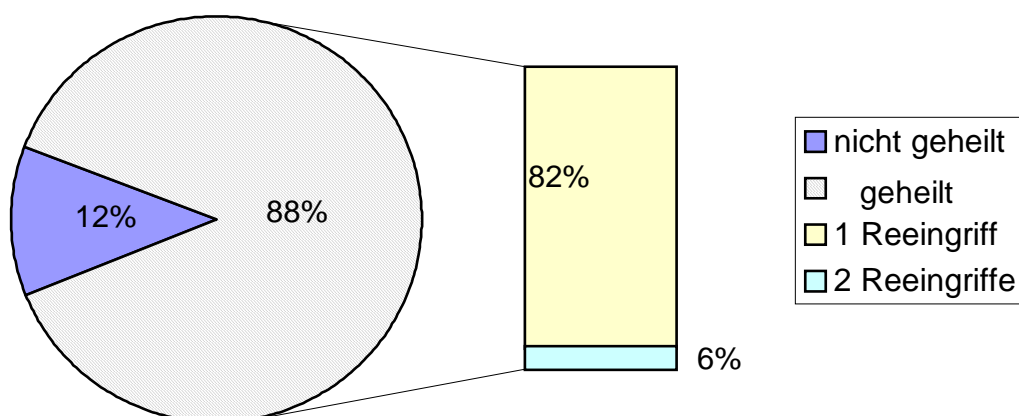
Parathormon pg/ml	44,0	1695,0	146,0	239,7	±319,6
präoperativ	nicht bestimmt worden				
postoperativ					

Unterhalb des Referenzbereichs von 2,1 bis 2,6mmol/l für das Serumkalzium lagen 6 Patienten (12%), immer noch darüber lagen ebenfalls 6 Patienten (12%). Die übrigen 38 Patienten waren postoperativ normokalzämisch (76%).

Insgesamt wurden 44 Patienten durch den Reeingriff vom Hyperparathyreoidismus befreit. Daraus ergibt sich eine Heilungsrate von (88%).

Dies gelang bei 41 Patienten (82%) durch einen Reeingriff. Bei 3 Patienten (6%) bedurfte es eines zweiten Reeingriffs in der Allgemeinchirurgischen Abteilung der Philipps- Universität Marburg, um den Hyperparathyreoidismus zu beseitigen. Zwei Patienten waren danach normo-, einer hypokalzämisch. Eine Autotransplantation wurde in diesem Zusammenhang nicht angeschlossen. Der Ersteingriff dieser 3 Patienten war sämtlich an auswärtigen Krankenhäusern vorgenommen worden.

Grafik 11: Heilung durch den Reeingriff



5.5.2 Kalziumsubstitution

Am Ende des stationären Aufenthaltes mußten 18 Patienten (36%) mit einer Kalziumsubstitutionstherapie entlassen werden. Dabei wurde zwischen 0,5 und 17,0g Kalzium pro Tag, im Mittel 3,8g, substituiert. Vitamin D wurde bei 11 Patienten (22%) noch bei der Entlassung verabreicht, wobei Dosierungen zwischen 0,8 und 2,3µg pro Tag, im Mittel 0,9µg, gewählt wurden.

5.5.3 Autotransplantationen

Seit 1981 wurde in der Allgemeinchirurgischen Abteilung der Philipps-Universität Marburg die routinemäßige Kryokonservierung resezierten Nebenschilddrüsengewebes vorgenommen. Im Falle einer postoperativ über Monate persistierenden Hypokalzämie, die auch unter Kalziumsubstitution nicht befriedigend therapiert werden konnte, wurde die Autotransplantation des kryokonservierten NSD- Gewebes in die Muskulatur des Unterarms durchgeführt. Dies war bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei 5 Patienten (10%) der Studie der Fall. Unter diesen 5 autotransplantierten Patienten waren bei der Nachuntersuchung 3 normokalzämisch (60%), einer persistierend hypokalzämisch (20%) und einer hyperkalzämisch (20%).

5.5.3.1 Kasuistik Hyperkalzämie postoperativ

Kasuistik einer Hyperkalzämie nach erfolgreicher Reoperation und Autotransplantation:

Bei dieser Patientin, die zum Zeitpunkt der letzten Reoperation 53 und bei der Nachuntersuchung 56 Jahre alt war, konnte beim Reeingriff ein NSD- Tumor identifiziert und entfernt werden. Ursprünglich hatte wohl eine Vierdrüsenhyperplasie vorgelegen. Insgesamt hatte sich diese Patientin 3 Reeingriffen wegen persistierendem HPT unterziehen müssen, wovon aber nur

der letzte in der Abteilung für Allgemeinchirurgie der Philipps- Universität Marburg stattfand. Dieser war auch erfolgreich, da der Parathormonspiegel von 544 auf 60µg zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung abfiel. Der Serumkalziumspiegel lag initial bei 3,6, bei Entlassung bei 2,3 und bei der Nachuntersuchung bei 2,7mmol/l. Der Kreatininspiegel lag bei sämtlichen Messungen leicht oberhalb der oberen Referenzbereichsgrenze, eine bereits operierte, rezidivierende Nephrolithiasis war bekannt. Bei der Nachuntersuchung gab die Patientin an, von der Reoperation profitiert zu haben und deutlich gebesserte HPT- assoziierte Symptome zu haben oder sogar beschwerdefrei zu sein. Auch bezüglich der Nephrolithiasis sei eine Besserung eingetreten.

5.5.4 Recurrensparesen

Bei der Hals- Nasen- Ohren-ärztlichen Untersuchung nach der Reoperation wurde vor der Entlassung bei 12 Patienten von 45 dokumentierten Fällen (26,6%) eine Recurrensparese diagnostiziert. Eine schon von der Erstoperation, bzw. den vorhergehenden Eingriffen, herrührende Recurrensparese lag bei 7 von 11 dokumentierten Fällen vor. Vergleicht man die Patienten mit Paresen vor und nach der Reoperation, so rühren 4 der bei der Nachuntersuchung beobachteten Läsionen sicher von der Voroperation her. Dies ergibt höchstens eine Rate von 8 Recurrensparesen bedingt durch die Reoperation. Bezieht man noch die Patientenanamnesen in den nicht ausreichend dokumentierten Fällen ein, so sind nur 3 Paresen (6%) in kausalem Zusammenhang mit der bei uns durchgeführten Reoperation zu werten. Dokumentiertermaßen sicher durch die Reoperation verursacht, ist die Recurrensparese nur in einem Fall (2%) nachzuvollziehen (siehe Kasuistik: „Recurrensparese“).

5.5.4.1 Kasuistik Recurrensparese

Kasuistik: Recurrensparese nach nicht erfolgreicher Reoperation

Nur im Fall einer Patientin ist sicher ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Nervus recurrens Parese und der Reoperation nachzuvollziehen. Im Alter von 56 Jahren wurde bei der Patientin der Zweiteingriff bei persistierendem pHPT im Universitätsklinikum Marburg vorgenommen. Es war eine Sternotomie nötig, und im Zuge der Reoperation wurde eine Thymektomie und eine Strumektomie bei vorliegender Struma diffusa durchgeführt (bisher war keine Voroperation an der Schilddrüse erfolgt). Ein Epithelkörperchen wurde replantiert, zwei Biopsien waren entnommen worden. Der Serumkalziumspiegel war von 2,8 präoperativ auf 2,6mmol/l bei Entlassung abgefallen. Bei der Nachuntersuchung betrug das Gesamtkalzium wieder 2,8mmol/l. Parathormon intakt lag präoperativ bei 131 und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei 154µg/l. Nach ihrer Zufriedenheit mit der Reoperation befragt, antwortete die Patientin, sie sei mit der Behandlung zufrieden gewesen, jedoch vom Resultat der Reoperation enttäuscht, da keine Veränderung von Symptomatik und Lebensqualität eingetreten sei, und sie wolle sich keinem weiteren Reeingriff trotz des persistierenden pHPT mehr unterziehen.

5.5.5 Stationärer Aufenthalt

Die Dauer des stationären Aufenthaltes betrug 3 - 31 Tage, im Mittel 13,7 ($\pm 6,3$) Tage beim letzten Reeingriff.

Wundheilungsstörungen waren in einem Fall aufgetreten (2%).

5.5.6 Mortalität

Perioperative Mortalität ist bei keinem der 50 reoperierten Patienten eingetreten (0%). Es sind drei der Patienten im Zeitraum bis zur Nachuntersuchung verstorben (6%), wobei die Todesursachen nur in einem Fall von Niereninsuffizienz pHPT- Folgeerscheinungen zuzuordnen sein könnten. Im Falle eines Patienten war es nach einer Leistenhernienoperation im Rahmen einer Linksherzdekompensation zu einem akuten Hinterwandinfarkt gekommen. In einem anderen Fall wurde Leberversagen unklarer Genese angegeben. Im dritten Fall ist lediglich bekannt, daß eine schwere Nierenschädigung bei linksseitig voroperierter Nephrolithiasis und rechter stummer Schrumpfniere mit Ausgußstein vorlag.

Daraus ergibt sich, daß zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bereits doppelt so viele männliche als weibliche Patienten verstorben waren: 2 von 18 (11,1%) im Vergleich zu einer weiblichen Patientin 1 von 32 (3,1%).

5.6 Nachuntersuchungsergebnisse

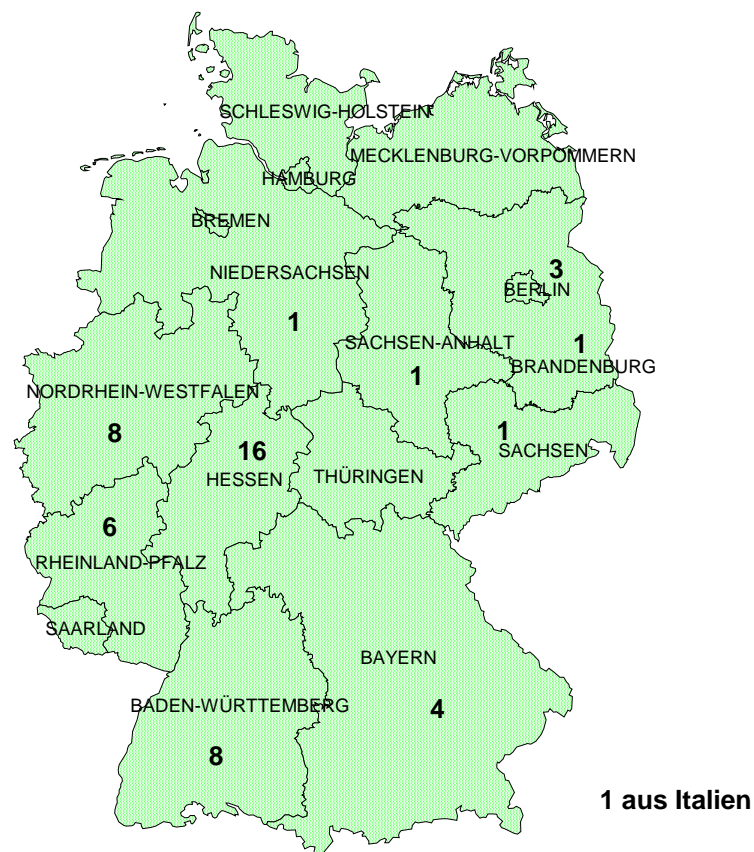
5.6.1 Teilnahme an der Nachuntersuchung

Zwei der 50 Patienten (4%), die in der Abteilung für Allgemeinchirurgie der Philipps-Universität Marburg reoperiert wurden, lebten auch tatsächlich zum Zeitpunkt der Reoperation und Nachuntersuchung in Marburg. Beide nahmen an der Nachuntersuchung teil, bzw. mußte eine dieser beiden Patientinnen im Altersheim aufgesucht werden. Die anderen 30 Patienten (60%) der insgesamt 32 (64%) von 50 nachuntersuchten, kamen aus ganz Deutschland, in den extremsten Fällen von Berlin und Konstanz, angereist. Die follow up- Quote für die komplette Nachuntersuchten einschließlich SF-36- Evaluation und Blutuntersuchung beträgt damit 64%. Von den männlichen Patienten nahmen 92,9% (13 von 14 erreichten, bzw. lebenden) persönlich an der Nachuntersuchung teil sowie 65,5% der weiblichen Patienten (19 von 29 möglichen). Mit den übrigen 10 Patientinnen wurde das standardisierte

Interview auf telefonischem Wege geführt, und auch der verbleibende Mann beantwortete telefonisch sämtliche Interviewfragen des Fragebogens.

Bezüglich der Befragung anhand des modifizierten SF-36- Fragebogens, die bei 43 der ursprünglich 50 Patienten durchgeführt werden konnte, ergibt sich somit eine Gesamt-follow up- Quote von 86%.

Grafik 12: Deutschlandweites Einzugsgebiet



Legende:

Die Karte zeigt an, wieviele Patienten aus welchem Bundesland zur Reoperation angereist gekommen waren.

5.6.2 Abstand zwischen Reoperation und Nachuntersuchung

Der Abstand zwischen Reoperation und Nachuntersuchung betrug im Median 56,0 Monate, dementsprechend 4 Jahre und 8 Monate. Der kürzeste Nachuntersuchungszeitraum betrug 1 Monat und der längste 125 Monate, in Jahren ausgedrückt: 10 Jahre und 5 Monate.

5.6.3 Laborparameter bei der Nachuntersuchung

Bei der Nachuntersuchung konnte von 32 Patienten eine Blutprobe im Medizinischen Zentrallabor der Philipps- Universität Marburg (Leiter: Prof. Dr. Gressner) analysiert werden. Die Parathormon-intakt-Bestimmung erfolgte im Labor der Abteilung für Endokrinologie (Leiter: Prof. Dr. Arnold, siehe Kapitel „Patienten und Methodik“). Dabei wurden die im Folgenden aufgelisteten laborchemischen Parameter erhoben. Weitere Laborwerte, wie die üblicherweise bei Blutuntersuchungen bestimmten Elektrolyte Natrium und Kalium, Serumenzyme, wie „Leberwerte“ sowie Harnstoff ergänzend zur Kreatinin-Bestimmung, wurden zur Komplettierung der Nachuntersuchung für die Patienten erhoben, nicht aber in die weitere Auswertung mit einbezogen. Ebenfalls nicht weiter ausgewertet wurden die Spontanurinproben (in *Kursiv* aufgeführt).

In der folgenden Tabelle (Tab. 10: „Laborparameter prä-, postoperativ und bei der Nachuntersuchung“) wurden nur von den 32 nachuntersuchten Patienten die präoperativen und postoperativen Laborwerte aufgeführt und den Nachuntersuchungslaborwerten dieser 32 Patienten gegenübergestellt.

5.6.3.1 Laborparameter prä-, postoperativ und bei der Nachuntersuchung

Tab. 10: Laborparameter prä-, postoperativ und bei der Nachuntersuchung

nachuntersuchte Patienten n = 32	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standard- abweichung	Referenz- bereich
Kalzium mmol/l						2,1-2,6
präoperativ	2,6	3,9	3,0	3,0	±0,3	
postoperativ	1,7	3,5	2,4	2,4	±0,3	
follow up	1,6	3,3	2,4	2,4	±0,3	
Kalz. ion. mmol/l						1,15-1,3
präoperativ	nicht bestimmt worden					
postoperativ	nicht bestimmt worden					
follow up	1,1	1,5	1,3	1,3	±0,1	
Chlorid mmol/l						98-108
präoperativ	96,0	114,0	106,0	106,2	±4,5	
postoperativ	95,0	116,0	104,0	104,2	±5,1	
follow up	83,0	150,0	104,0	104,4	±9,7	
Phosphat mmol/l						0,84-1,5
präoperativ	0,5	1,5	0,8	0,8	±0,2	
postoperativ	0,7	1,7	1,2	1,2	±0,3	
follow up	0,7	2,1	1,0	1,1	±0,3	
Kreatinin mg/dl						0,6-1,1
präoperativ	0,7	4,8	1,0	1,1	±0,7	
postoperativ	0,7	5,4	1,1	1,3	±0,9	

follow up	0,8	7,8	1,1	1,4	±1,3	
Alk. Phosph. u/l						40-190
präoperativ	68,0	228,0	134,0	142,1	±41,4	
postoperativ	70,0	171,0	123,0	20,4	±27,0	
follow up	47,0	147,0	94,5	98,8	±26,6	
Parathorm. pg/ml	44,0	1695,0	146,0	230,5	±306,3	15-70
präoperativ	nicht bestimmt worden					
postoperativ						
follow up	2,0	1100,0	33,5	81,5	±189,5	

Legende: Alk. Phosph.: Alkalische Phosphatase

follow up: bei der Nachuntersuchung

Kalz. ion.: Kalzium ionisiert

Parathorm.: Parathormon

Elektrolyte im Spontanurin (n = 32):

Kalzium 0,6-9,9mmol/l, Median 4,0mmol/l

Referenzbereich: 2,3-6,7mmol/l

Der Maximalwert des Serumkalziums von 3,3mmol/l fällt nicht auf die eine nachuntersuchte Patientin zurück, die im Verlauf bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung dialysepflichtig geworden ist, sondern auf einen der Patienten mit persistierendem pHPT nach der Reoperation. Wenn man die og. Dialysepatientin, die den Maximalwert für Kreatinin von 7,8mg/dl aufwies, bei der Berechnung des Kreatininesamtmediums ausspart, so beträgt der Maximalwert unter den übrigen Patienten nur noch 4,0mg/dl, der Mittelwert dann 1,1 und der weniger für große Differenzen anfällige Median, o.g. Patientin eingeschlossen, ebenfalls 1,1mg/dl.

5.6.3.2 Gegenüberstellung der Laborparameter geheilter und nicht geheilter Patienten

Von Interesse ist nicht nur die Aussage, inwiefern sich die Laborparameter von präoperativ zu postoperativ verändert haben, sondern vor allem auch, ob ein Unterschied zwischen der Gruppe der geheilten Patienten und den Patienten, die durch die Reoperation nicht geheilt werden konnten, besteht. Hierfür wurden die Mittelwerte oder bei den weiter gestreuten Werten der Median und die Differenz in der jeweiligen Gruppe zwischen den präoperativen Untersuchungsergebnissen und der Nachuntersuchung gegenübergestellt. Der Kalzium-Mittelwert bei den 24 geheilten Patienten unter den 32 nachuntersuchten, lag postoperativ bei 2,27mmol/l. Demgegenüber boten die persistierend hyperkalzämischen Patienten einen Mittelwert von 2,81mmol/l. Der Mittelwert des ionisierten Kalziums lag bei den nachuntersuchten Geheilten bei 1,24mmol/l, bei den Nicht-Geheilten bei 1,43mmol/l zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Die Differenz des Kalzium- Mittelwertes bei den Geheilten zwischen der präoperativen Bestimmung und der Nachuntersuchung betrug -0,81mmol/l, im Sinne eines Abfalls um 0,81mmol/l. Bei den nicht geheilten Patienten fiel der Kalziumspiegelabfall mit -0,14 mmol/l geringer aus.

Der Median des intakten Parathormons lag bei den Geheilten bei 29,0pg/ml, demgegenüber standen 109,5pg/ml bei den persistierend hyperparathyreoten Patienten. Bei den Geheilten hat die Reoperation zu einem Abfall des Spiegels um 113,0pg/ml geführt, bei den Nicht-Geheilten fiel der Spiegel im Median dennoch um 128,0pg/ml (siehe Tab. 11: „Nachuntersuchungs- Laborparameter von geheilten und nicht geheilten Patienten“).

Tab. 11: Nachuntersuchungs- Laborparameter von geheilten und nicht geheilten Patienten

Laborparameter bei der Nachuntersuchung	geheilt: ja (n=24 Pat.)	geheilt: nein (n=8 Pat.)	t-Wert	p-Wert
Kalzium (Mittelwert) mmol/l (Median)	2,27 ($\pm 0,21$), 2,30	2,81 ($\pm 0,19$), 2,75	6,44	<0,001
Kalzium ionisiert (Mittelw.) mmol/l (Med.)	1,24 ($\pm 0,07$), 1,24	1,43 ($\pm 0,03$), 1,34	7,39	<0,001
Parathormon intakt (Mittelwert) pg/ml (Median)	73,35 ($\pm 219,58$) 29,00	111,88 ($\pm 59,36$) 109,50	0,49	0,63
Differenz Kalzium (Mittelwert) mmol/l präop. versus Nachuntersuchung (Med.)	-0,81 ($\pm 0,37$) -0,70	-0,14 ($\pm 0,43$) -0,10	4,26	<0,001
Differenz Parathormon (Mittelwert) pg/ml präop. versus Nachuntersuchung (Med.)	-137,52 ($\pm 407,45$) -113,00	-183,29 ($\pm 251,33$) -128,00	0,30	0,77

zweiseitiger t-Test; Freiheitsgrade = 30

Legende: Mittelw.: Mittelwert

Med.: Median

präop.: präoperativ

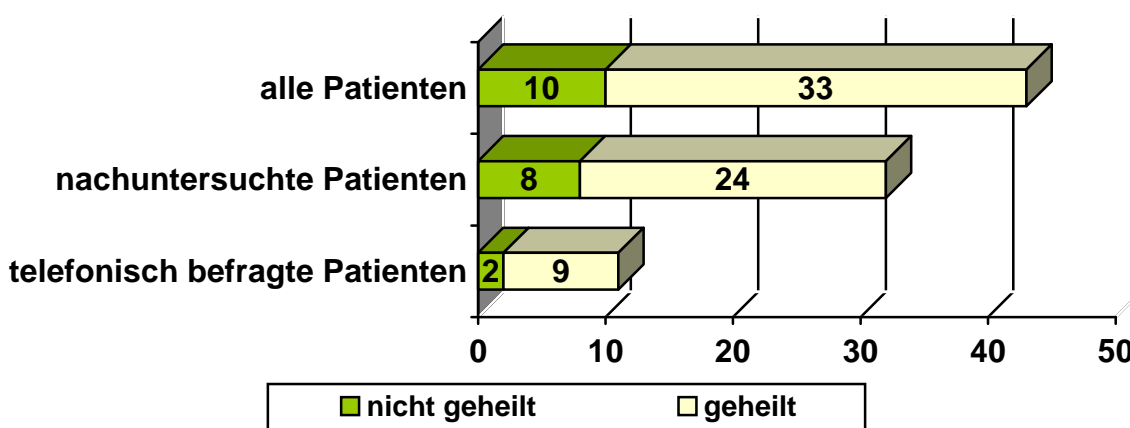
5.6.3.3 Heilungsrate der telefonisch befragten Patienten

Die 11 Patienten, die nur am Telefon anhand des modifizierten SF-36-Fragebogens evaluiert werden konnten und zu ihrem Gesundheitsstatus und der weiteren Entwicklung ihres Hyperparathyreoidismus befragt werden konnten, gaben zu 81,8% (9 Patienten) an, geheilt zu sein. Normokalzämisch seien 7 (63,6%) dieser Geheilten, 2 (18,2%) seien persistierend hypokalzämisch. Hyperkalzämisch seien 2 Patienten (18,2%).

Für die Gesamtgruppe der 43 Patienten, über die follow up- Informationen vorliegen, ergibt sich daraus, daß 33 (76,7%) Patienten langfristig vom pHPT befreit werden konnten. In der Gesamtgruppe waren 26 von 43 (60,5%) zum

Zeitpunkt der Nachuntersuchung tatsächlich normokalzämisch, insgesamt waren 6 (14%) persistierend hypokalzämisch.

Grafik 13: Geheilte und nicht geheilte Patienten



5.6.4 Symptomatik anhand der modifizierten SF-36- Evaluation

(einschließlich der telefonisch befragten Patienten)

Die bei der Nachuntersuchung anwesenden 32 Patienten wurden anhand des modifizierten SF-36- Fragebogens bezüglich ihrer Symptomatik vor der letzten Reoperation und den Symptomen im postoperativen Zeitraum bis zur Nachuntersuchung befragt. Dies sind 68,1% der noch lebenden reoperierten 47 pHPT-Patienten, bzw. 64% der 50 Reoperierten. Weitere 11 Patienten (23,4%), bzw. 22% von 50, konnten am Telefon befragt werden, so daß insgesamt von 43 Patienten der 47 Lebenden (92%), oder anders ausgedrückt von 86% der ursprünglichen Gruppe von 50 Patienten, diese Nachuntersuchungsergebnisse vorliegen.

Tab. 12: Mentale Affektion

Vor der Reoperation					Nach der Reoperation					
ja	Gelegentlich	nein	weiß nicht	Beschwerden	vermehrt	gleich	zwischenzeitlich besser	besser	beschwerdefrei	neu aufgetreten
5 (8)	2 (6)	24 (27)	1 (2)	Depressionen	2 (2)	1 (5)	2 (3)	2 (5)	23 (26)	2 (2)
8 (8)	4 (6)	19 (26)	1 (3)	Konzentrations- störungen	3 (3)	5 (7)	1 (1)	3 (4)	19 (27)	1 (1)
5 (5)	11 (14)	14 (20)	2 (4)	Vergesslichkeit	6 (6)	10 (13)	1 (1)	2 (3)	11 (18)	2 (2)

Tab. 13: Muskulo-skelettale Symptome

Vor der Reoperation					Nach der Reoperation					
ja	Gelegentlich	nein	weiß nicht	Beschwerden	vermehrt	gleich	zwischenzeitlich besser	besser	beschwerdefrei	neu aufgetreten
10 (13)	3 (7)	18 (22)	1 (1)	Wirbelsäulen- schmerz	1 (4)	9 (10)	0 (1)	5 (6)	14 (19)	3 (3)
13 (16)	3 (6)	15 (20)	1 (1)	Gelenkschmerz	2 (5)	7 (8)	2 (2)	6 (6)	10 (16)	5 (6)
4 (8)	0 (2)	27 (32)	1 (1)	Knochen- schmerz	1 (4)	3 (4)	0 (1)	2 (3)	26 (31)	0 (0)

10 (13)	0 (0)	22 (30)	0 (0)	Knochenbrüche	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	29 (39)	2 (3)
4 (5)	2 (3)	23 (31)	3 (4)	Muskelschmerz	2 (2)	5 (6)	1 (1)	1 (1)	22 (31)	1 (2)
7 (8)	0 (1)	22 (30)	3 (4)	Muskel- schwäche	2 (2)	7 (8)	0 (0)	1 (1)	22 (31)	0 (1)
1 (1)	2 (2)	27 (38)	2 (2)	Gicht	0 (5)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	28 (37)	1 (3)

Tab. 14: Gastro-intestinale Symptome

Vor der Reoperation					Nach der Reoperation					
ja	Gelegentlich	nein	weiß nicht	Beschwerden	vermehrt	gleich	zwischenzeitlich besser	besser	beschwerdefrei	neu aufgetreten
4 (7)	2 (2)	25 (33)	1 (1)	Bauch- beschwerden	2 (2)	3 (3)	1 (2)	0 (0)	23 (33)	3 (3)
5 (8)	1 (1)	25 (33)	1 (1)	Appetitlosigkeit	1 (1)	0 (0)	2 (3)	1 (1)	26 (36)	2 (2)
3 (6)	6 (7)	23 (30)	0 (0)	Erbrechen	1 (1)	4 (4)	1 (2)	1 (2)	24 (33)	1 (1)
5 (8)	5 (6)	21 (28)	1 (1)	Übelkeit	2 (2)	3 (3)	2 (3)	2 (3)	21 (30)	2 (2)
2 (3)	4 (5)	25 (33)	1 (2)	Durchfall	2 (2)	3 (4)	0 (1)	0 (1)	27 (35)	0 (0)
7	2	23	0	Verstopfung	1	3	1	2	25	0

(11)	(2)	(29)	(1)		(1)	(5)	(2)	(4)	(31)	(0)
7	1	22	2	Gewichts- abnahme	2	0	1	1	25	3
(12)	(1)	(28)	(2)		(2)	(0)	(2)	(1)	(35)	(3)
8	0	22	2	Gallenstein	0	4	0	0	28	0
(10)	(0)	(29)	(4)		(0)	(6)	(0)	(0)	(36)	(1)
5	0	27	0	Magen- geschwür	0	2	0	1	29	0
(8)	(1)	(34)	(0)		(0)	(4)	(0)	(1)	(38)	(0)
2	0	30	0	Bauchspeichel- drüsen- entzündung	0	1	0	0	30	1
(5)	(0)	(37)	(1)		(0)	(1)	(0)	(1)	(39)	(2)
17	4	5	6	Zahnstein	0	19	0	5	8	0
(18)	(12)	(7)	(6)		(0)	(26)	(0)	(6)	(11)	(0)

Tab. 15: Renale Symptome

Vor der Reoperation					Nach der Reoperation					
ja	Gelegentlich	Nein	weiß nicht	Beschwerden	vermehrt	gleich	zwischenzeitlich besser	besser	beschwerdefrei	neu aufgetreten
11	8	13	0	Nieren- schmerzen	1	4	0	6	21	0
(17)	(9)	(17)	(0)		(2)	(4)	(0)	(7)	(30)	(0)
6	3	20	3	viel Wasserlassen	3	5	1	2	20	1
(7)	(3)	(27)	(6)		(3)	(5)	(2)	(2)	(30)	(1)
6	0	22	4	vermehrtes Durstgefühl	1	5	1	1	23	1
(7)	(0)	(29)	(7)		(1)	(5)	(2)	(1)	(33)	(1)

Tab. 16: Allgemeine Schwäche

Vor der Reoperation					Nach der Reoperation					
ja	gelegentlich	nein	weiß nicht	Beschwerden	vermehrt	gleich	zwischenzeitlich besser	besser	beschwerdefrei	neu aufgetreten
11 (13)	6 (8)	14 (19)	1 (3)	körperliche Schwäche	5 (6)	7 (9)	0 (1)	7 (7)	12 (19)	1 (1)
16 (18)	4 (6)	12 (17)	0 (2)	Schlappheit	5 (6)	8 (10)	0 (1)	6 (6)	10 (17)	3 (3)
9 (15)	5 (5)	17 (22)	1 (1)	Schlaf- störungen	3 (3)	8 (11)	0 (1)	4 (5)	15 (21)	2 (2)
8 (13)	4 (6)	18 (21)	2 (3)	Müdigkeit	8 (9)	4 (10)	1 (2)	5 (6)	12 (14)	2 (2)
3 (5)	2 (3)	25 (32)	2 (3)	Juckreiz	2 (2)	5 (7)	2 (2)	0 (0)	18 (27)	5 (5)

Tab. 17: Hypertension

Vor der Reoperation					Nach der Reoperation					
Ja	gelegentlich	nein	weiß nicht	Beschwerden	vermehrt	gleich	zwischenzeitlich besser	besser	beschwerdefrei	neu aufgetreten
15 (19)	1 (4)	13 (16)	3 (4)	arterielle Hypertonie	3 (4)	11 (14)	3 (4)	3 (5)	10 (13)	2 (3)

Legende:

Die Zahlen der jeweils oberen Reihe beziehen sich auf die 32 zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten

Die Zahlen in der jeweils zweiten Reihe, in Klammern gesetzt, schließen die 11 telefonisch befragten Patienten mit ein.

Bei einer freier gestellten Frage nach „anderen Beschwerden“ nannten 4 Patienten unabhängig voneinander als Symptom: „Kopfschmerzen“.

5.6.4.1 Symptombesserung nach der Reoperation

Analysiert man bei allen den Patienten, die zur jeweiligen Symptomatik angegeben hatten, präoperativ symptomatisch gewesen zu sein, die postoperative Symptomatik, so läßt sich untersuchen, ob sich die Befindlichkeitssituation postoperativ verändert hat. Dabei wurden zum einen alle nachuntersuchten 32 Patienten evaluiert. Die 8 persistierend hyperkalzämischen Patienten, in eckige Klammern gesetzt, wurden unter der Vorstellung, daß in diesem Fall weniger Veränderung zu erwarten sei, der Gruppe der geheilten Patienten gegenübergestellt und durch runde Klammern gekennzeichnet.

In kursiver Schrift folgt dann die gleiche Aufstellung unter Einbeziehung der 11 telefonisch befragten Patienten. Es ergibt sich eine Gruppe von 43 bezüglich ihrer Symptomatik befragten Patienten, wovon 10 nicht durch die Reoperation geheilt wurden, die dann den 33 Geheilten gegenübergestellt sind.

Mentale Symptome:

Zum Beispiel in bezug auf Depression waren 3 der 7 präoperativ symptomatischen Patienten beschwerdefrei geworden, Besserung sei bei 2 Patienten eingetreten, bei keinem war die Symptomatik postoperativ vermehrt, bei einem war sie gleich geblieben und bei einem anderen neu aufgetreten. Die gleichen Zahlen, bis darauf, daß kein Fall neu aufgetreten ist, zeigt die Analyse unter Aussparung der persistierenden pHPT- Fälle. Im Blick steht somit die Gruppe der geheilten Patienten. Insgesamt zu Besserung, zwischenzeitlicher Besserung, bzw. Beschwerdefreiheit kam es bei 5 der Patienten, was 71,4% entspricht. Unter den geheilten Patienten waren dies 5 von 6 Patienten, dementsprechend 83,3%.

Um die Gruppe der durch die (letzte) Reoperation geheilten 33 Patienten, der Gruppe der über die (letzte) Reoperation hinaus persistierend hyperparathyreoten nicht geheilten 10 Patienten gegenüberstellen zu können, wurden diese separat untereinander in der Tabelle aufgeführt. In gleicher Konstellation, aufgeteilt nach geheilt und nicht geheilt, gibt die Tabelle die nachuntersuchten und telefonisch befragten Patienten zusammengefaßt wieder.

Tab. 18: Besserung mentaler Symptome

	präoperativ symp. Pat.	beschw.-frei	besser	gleich	vermehr	neu aufgetr.	Beschwerde- freiheit bzw. Besserung
Depression	7	3	2	1	0	1	5 71,4%
geh.	(6)	(3)	(2)	(1)	(0)	(0)	(5) (83,3%)
pers.	[1]	[0]	[0]	[0]	[0]	[1]	[0] [0%]
+tel. befr. Pat.	14	3	6	4	0	1	9 64,3%
geh.	(11)	(2)	(6)	(3)	(0)	(0)	(8) (72,7%)
pers.	[3]	[1]	[0]	[1]	[0]	[1]	[1] [33,3%]
Konzentrations- störung	12	3	4	4	1	0	7 58,3%
geh.	(10)	(2)	(4)	(3)	(1)	(0)	(6) (60,0%)
pers.	[2]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[1] [50,0%]
+tel. befr. Pat.	14	3	5	5	1	0	8 57,1%
geh.	(12)	(3)	(4)	(4)	(1)	(0)	(7) (58,3%)
pers.	[2]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[1] [50,0%]
Vergesslichkeit	10	1	3	9	3	0	4 40,0%
geh.	(8)	(1)	(2)	(4)	(1)	(0)	(3) (37,5%)
pers.	[2]	[0]	[1]	[5]	[2]	[0]	[1] [50,0%]
+tel. befr. Pat.	19	2	4	10	3	0	6 31,6%
geh.	(14)	(2)	(3)	(7)	(1)	(0)	(5) (35,7%)
pers.	[5]	[0]	[1]	[3]	[2]	[0]	[1] [20,0%]

Tab. 19: Besserung muskulo-skelettaler Symptome

	präoperativ sympt. Pat.	beschw.-frei	besser	gleich	vermehr	neu aufgetr.	Beschwerde- freiheit bzw. Besserung
Wirbelsäulen-	13	0	5	8	0	0	5 38,5%
schmerzen geh.	(10)	(0)	(4)	(6)	(0)	(0)	(4) (40,0%)
pers.	[3]	[0]	[1]	[2]	[0]	[0]	[1] [33,3%]
+tel. befr. Pat.	19	0	7	9	3	0	(6) 36,8%
geh.	(16)	(0)	(6)	(7)	(3)	(0)	(6) (37,5%)
pers.	[3]	[0]	[1]	[2]	[1]	[0]	[1] [33,3%]
Gelenk-	16	2	7	6	1	0	9 56,3%
schmerzen geh.	(11)	(1)	(3)	(6)	(1)	(0)	(4) (36,4%)
pers.	[5]	[1]	[4]	[0]	[0]	[0]	[5] [100%]
+tel. befr. Pat.	22	2	8	7	4	1	10 45,5%
geh.	(16)	(1)	(4)	(6)	(4)	(1)	(5) (31,3%)
pers.	[6]	[1]	[4]	[1]	[0]	[0]	[5] [83,3%]
Knochen-	4	1	2	1	0	0	3 75,0%
schmerzen geh.	(2)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(1) (50,0%)
pers.	[2]	[1]	[1]	[0]	[0]	[0]	[2] [100%]
+tel. befr. Pat.	10	1	4	2	3	0	5 50,0%
geh.	(6)	(0)	(2)	(1)	(3)	(0)	(2) (33,3%)
pers.	[4]	[1]	[2]	[1]	[0]	[0]	[3] [75,0%]
Knochen-	10	9	0	1	0	0	9 90,0%
brüche geh.	(6)	(5)	(0)	(1)	(0)	(0)	(5) (83,3%)
pers.	[4]	[4]	[0]	[0]	[0]	[0]	[4] [100%]

Tab. 20: Besserung gastro-intestinaler Symptome

	präoperativ symp. Pat.	beschw.-frei	besser	gleich	vermehrt	neu aufgetr.	Beschwerde- freiheit bzw. Besserung
Appetitlosigkeit	6	3	3	0	0	0	6 100%
geh.	(4)	(3)	(1)	(0)	(0)	(0)	(4) (100%)
pers.	[2]	[0]	[2]	[0]	[0]	[0]	[2] [100%]
+tel. befr. Pat.	9	5	4	0	0	0	9 100%
geh.	(7)	(5)	(2)	(0)	(0)	(0)	(7) (100%)
pers.	[2]	[0]	[2]	[0]	[0]	[0]	[2] [100%]
Erbrechen	9	3	2	3	0	1	5 55,6%
geh.	(6)	(3)	(1)	(1)	(0)	(1)	(4) (66,7%)
pers.	[3]	[0]	[1]	[2]	[0]	[0]	[1] [33,3%]
+tel. befr. Pat	13	5	4	3	0	1	9 69,2%
geh.	(9)	(5)	(2)	(1)	(0)	(1)	(7) (77,8%)
pers.	[4]	[0]	[2]	[2]	[0]	[0]	[2] [50%]
Übelkeit	10	3	4	3	0	0	7 70,0%
geh.	(7)	(3)	(3)	(1)	(0)	(0)	(6) (85,7%)
pers.	[3]	[0]	[1]	[2]	[0]	[0]	[1] [33,3%]
+tel. befr. Pat.	14	5	6	3	0	0	11 78,6%
geh.	(10)	(5)	(4)	(1)	(0)	(0)	(9) (90,0%)
pers.	[4]	[0]	[2]	[2]	[0]	[0]	[2] [50,0%]
Durchfall	6	2	0	3	1	0	2 33,3%
geh.	(4)	(1)	(0)	(2)	(1)	(0)	(1) (25,0%)
pers.	[2]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[1] [50,0%]

<i>+tel. befr. Pat.</i>	8	3	1	3	1	0	4	50,0%
<i>geh.</i>	(6)	(3)	(1)	(1)	(1)	(0)	(4)	(66,7%)
<i>pers.</i>	[2]	[0]	[0]	[2]	[0]	[0]	[0]	[0%]
Verstopfung	9	3	3	3	0	0	6	66,7%
<i>geh.</i>	(7)	(3)	(2)	(2)	(0)	(0)	(5)	(71,4%)
<i>pers.</i>	[2]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[1]	[50,0%]
<i>+tel. befr. Pat.</i>	13	3	5	5	0	0	8	61,5%
<i>geh.</i>	(11)	(3)	(4)	(4)	(0)	(0)	(7)	(63,6%)
<i>pers.</i>	[2]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[1]	[50,0%]
Gewichtsverlust	8	5	2	0	1	0	7	87,5%
<i>geh.</i>	(5)	(2)	(2)	(0)	(1)	(0)	(4)	(80,0%)
<i>pers.</i>	[3]	[3]	[0]	[0]	[0]	[0]	[3]	[100%]
<i>+tel. befr. Pat.</i>	13	9	3	0	1	0	12	92,3%
<i>geh.</i>	(10)	(7)	(2)	(0)	(1)	(0)	(9)	(90,0%)
<i>pers.</i>	[3]	[2]	[1]	[0]	[0]	[0]	[3]	[100%]
Gallensteine	8	4	0	4	0	0	4	50,0%
<i>geh.</i>	(6)	(3)	(0)	(3)	(0)	(0)	(3)	(50,0%)
<i>pers.</i>	[2]	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[1]	[50,0%]
<i>+tel befr. Pat.</i>	10	5	0	5	0	0	5	50,0%
<i>geh.</i>	(7)	(3)	(0)	(4)	(0)	(0)	(3)	(42,9%)
<i>pers.</i>	[3]	[2]	[0]	[1]	[0]	[0]	[2]	[66,7%]
Magengeschwür	5	3	1	1	0	0	4	80,0%
<i>geh.</i>	(4)	(3)	(0)	(1)	(0)	(0)	(3)	(75%)
<i>pers.</i>	[1]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[1]	[100%]
<i>+tel. bfr. Pat.</i>	9	6	1	2	0	0	7	77,8%

<i>geh.</i>	(7)	(6)	(0)	(1)	(0)	(0)	(6)	(85,7%)
<i>pers.</i>	[2]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[1]	[50,0%]
Bauchspeichel-	2	2	0	0	0	0	2	100%
drüsenent. <i>geh.</i>	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(100%)
<i>pers.</i>	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0%]
+tel. befr. Pat.	5	4	1	0	0	0	5	100%
<i>geh.</i>	(5)	(4)	(1)	(0)	(0)	(0)	(5)	(100%)
<i>pers.</i>	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0%]
Zahnstein	21	1	5	15	0	0	6	28,6%
<i>geh.</i>	(17)	(1)	(4)	(12)	(0)	(0)	(5)	(29,4%)
<i>pers.</i>	[4]	[0]	[1]	[3]	[0]	[0]	[1]	[25,0%]
+tel.befr. Pat.	30	2	8	20	0	0	10	33,3%
<i>geh.</i>	(24)	(2)	(5)	(17)	(0)	(0)	(7)	(29,2%)
<i>pers.</i>	[6]	[0]	[3]	[3]	[0]	[0]	[3]	[50,0%]

Tab. 21: Besserung renaler Symptome

	präoperativ sympt. Pat.	beschw.-frei	besser	gleich	vermehr	neu aufgetr.	Beschwerde- freiheit bzw. Besserung	
Nieren-	19	10	6	3	0	0	16	84,2%
schmerzen geh.	(13)	(9)	(3)	(1)	(0)	(0)	(12)	(92,3%)
pers.	[6]	[1]	[3]	[2]	[0]	[0]	[4]	[66,7%]
+tel. befr. Pat.	26	15	7	3	1	0	22	84,6%
geh.	(19)	(14)	(4)	(1)	(0)	(0)	(18)	(94,7%)
pers.	[7]	[1]	[3]	[2]	[1]	[0]	[4]	[57,2%]

viel Wasser-	9	1	2	5	1	0	3	33,3%
lassen geh.	(6)	(0)	(2)	(4)	(0)	(0)	(2)	(33,3%)
pers.	[3]	[1]	[0]	[1]	[1]	[0]	[1]	[33,3%]
+tel. befr. Pat.	10	1	3	5	1	0	4	40,0%
geh.	(6)	(0)	(2)	(4)	(0)	(0)	(2)	(33,3%)
pers.	[4]	[1]	[1]	[1]	[1]	[0]	[2]	[50,0%]
vermehrt Durst-	6	1	2	3	0	0	3	50,0%
gefühl geh.	(5)	(1)	(2)	(2)	(0)	(0)	(3)	(60,0%)
pers.	[1]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0%]
+tel. befr. Pat.	7	1	3	3	0	0	4	57,1%
geh.	(5)	(1)	(2)	(2)	(0)	(0)	(3)	(60,0%)
pers.	[2]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[1]	[50,0%]

Tab. 22: Besserung allgemeiner Schwäche

	präoperativ symp. Pat.	beschw.-frei	besser	gleich	vermehrt	neu aufgetr.	Beschwerde- freiheit bzw. Besserung
körperliche	17	2	7	6	2	0	9 52,9%
Schwäche geh.	(12)	(2)	(3)	(5)	(2)	(0)	(5) (41,7%)
pers.	[5]	[0]	[4]	[1]	[0]	[0]	[4] [80,0%]
+tel. befr. Pat.	21	3	8	8	2	0	11 52,4%
geh.	(16)	(3)	(4)	(7)	(2)	(0)	(7) (43,8)
pers.	[5]	[0]	[4]	[1]	[0]	[0]	[4] [80,0%]
Schlaptheit	20	2	6	8	4	0	8 40,0%
geh.	(15)	(2)	(2)	(8)	(3)	(0)	(4) (26,7%)

pers.	[5]	[0]	[4]	[0]	[1]	[0]	[4]	[80,0%]
+tel. befr. Pat.	24	3	7	10	4	0	10	41,7%
geh.	(19)	(3)	(3)	(10)	(3)	(0)	(6)	(31,6%)
pers.	[5]	[0]	[4]	[0]	[1]	[0]	[4]	[80,0%]
Schlafstörungen	14	2	4	7	1	0	6	42,9%
geh.	(8)	(1)	(3)	(4)	(0)	(0)	(4)	(50,0%)
pers.	[6]	[1]	[1]	[3]	[1]	[0]	[2]	[33,3%]
+tel. befr. Pat.	20	3	6	10	1	0	9	45,0%
geh.	(13)	(2)	(5)	(6)	(0)	(0)	(7)	(53,9%)
pers.	[7]	[1]	[1]	[4]	[1]	[0]	[2]	[28,8%]
Müdigkeit	12	0	5	3	2	1	6	50%
geh.	(9)	(0)	(4)	(2)	(2)	(1)	(4)	(44,4%)
pers.	[3]	[0]	[1]	[1]	[0]	[0]	[1]	[33,3%]
+tel. befr. Pat.	19	0	8	8	2	1	8	42,1%
geh.	(14)	(0)	(6)	(5)	(1)	(1)	(6)	(42,9%)
pers.	[5]	[0]	[2]	[3]	[1]	[0]	[2]	[40,0%]
Juckreiz	5	1	0	4	0	0	1	20%
geh.	(5)	(1)	(0)	(4)	(0)	(0)	(1)	(20%)
pers.	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0]	[0%]
+tel. befr. Pat.	8	2	0	6	0	0	2	25%
geh.	(7)	(2)	(0)	(5)	(0)	(0)	(2)	(28,6%)
pers.	[1]	[0]	[0]	[1]	[0]	[0]	[0]	[0%]

Tab. 23: Besserung arterieller Hypertonie

	präoperativ sympt. Pat.	beschw.-frei	besser	gleich	vermehrt	neu aufgetr.	Beschwerde- freiheit bzw. Besserung
Hypertonie	16	1	6	8	1	0	7 43,8%
geh.	(13)	(1)	(5)	(6)	(1)	(0)	(6) (46,2%)
pers.	[3]	[0]	[1]	[2]	[0]	[0]	[1] [33,3%]
+tel. befr. Pat.	23	1	8	11	3	0	9 39,1%
geh.	(15)	(0)	(6)	(8)	(1)	(0)	(6) (40,0%)
pers.	[8]	[1]	[2]	[3]	[2]	[0]	[3] [37,5%]

Legende:

Bauchspeicheldrüsenent.: Bauchspeicheldrüsenentzündung

beschw.-frei: beschwerdefrei

neu aufgetr.: neu aufgetreten

präoperativ sympt. Pat.: präoperativ symptomatische Patienten

+tel. befr. Pat.: telefonisch befragte Patienten (kursiv geschrieben)

Zahlen in der ersten Reihe: alle zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten (n = 32)

Zahlen in der zweiten Reihe: alle zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten, ausgenommen die Patienten, die über den Reeingriff hinaus hyperkalzämisch persistierten: geh. = geheilte Patienten (n = 24) (in runden Klammern).

Zahlen in der dritten Reihe: alle zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten, die durch die Reoperation nicht geheilt wurden: pers. = persistierender pHPT (n = 8) [in eckigen Klammern].

Zahlen in der vierten Reihe: alle zur Nachuntersuchung erschienene Patienten, zuzüglich der telefonisch befragten Patienten: *+tel. befr. Pat.* (n = 43) (*kursiv* geschrieben).

Zahlen in der fünften Reihe: alle zur Nachuntersuchung erschienene Patienten, zuzüglich der telefonisch befragten Patienten, ausgenommen die Patienten, die über den Reeingriff hinaus hyperkalzämisch persistierten: *geh. = geheilte Patienten* (n = 33) (*kursiv* geschrieben, in runden Klammern).

Zahlen in der sechsten Reihe: alle zur Nachuntersuchung erschienene Patienten, zuzüglich der telefonisch befragten Patienten, die durch die Reoperation nicht geheilt wurden: *pers. = persistierender pHPT* (n = 10) [*kursiv* geschrieben, in eckigen Klammern].

Faßt man die Ergebnisse weiter zusammen, so haben sich die jeweiligen Symptome durch die Reoperation wie folgt verändert:

Mentalen Symptome z.B. sind zusammengekommen bei im Mittel 5,3 der präoperativ mental symptomatisch gewesenen 9,7 Patienten, den Angaben bei der Nachuntersuchung zufolge, gebessert worden, bzw. verschwunden. Das sind 55,2%. Unter den geheilten Patienten dieser Gruppe (in Klammern aufgeführt) war dies bei 4,6 der 8 Patienten und damit bei 58,3% der Fall.

mentale Symptome:

alle NU Pat.	Besserung bei 5 von 10 Patienten: 50,0%
geh.	(Besserung bei 5 von 8 Patienten: 62,5%)
pers.	[Besserung bei 1 von 2 Patienten: 50,0%]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>Besserung bei 8 von 16 Patienten: 50,0%</i>
<i>geh.</i>	<i>(Besserung bei 7 von 12 Patienten: 54,1%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[Besserung bei 1 von 3 Patienten: 33,3 %]</i>

muskulo- skelettale Symptome:

alle NU Pat.	Besserung bei 4,4 von 8,4 Patienten: 52,5%
geh.	(Besserung bei 2,6 von 6 Patienten: 42,9%)
pers.	[Besserung bei 1,9 von 2,4 Patienten: 79,2 %]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>Besserung bei 5,7 von 12 Patienten: 47,6%</i>
<i>geh.</i>	<i>(Besserung bei 3,9 von 9,1 Patienten: 42,2%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[Besserung bei 1,9 von 3,1 Patienten: 59,1 %]</i>

gastro- intestinale Symptome:

alle NU Pat.	Besserung bei 4,9 von 8,4 Patienten: 58,3%
geh.	(Besserung bei 3,6 von 6,2 Patienten: 58,1%)
pers.	[Besserung bei 0,8 von 2,2 Patienten: 36,4 %]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>Besserung bei 8,0 von 12,4 Patienten: 64,5%</i>
<i>geh.</i>	<i>(Besserung bei 6,4 von 9,6 Patienten: 66,7%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[Besserung bei 1,6 von 2,8 Patienten: 57,1 %]</i>

renale Symptome:

alle NU Pat.	Besserung bei 7,3 von 11,3 Patienten: 64,7%
geh.	(Besserung bei 5,7 von 8 Patienten: 70,8%)
pers.	[Besserung bei 1,7 von 3,3 Patienten: 50,0%]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>Besserung bei 10,0 von 14,3 Patienten: 69,8%</i>
<i>geh.</i>	<i>(Besserung bei 7,7 von 10,0 Patienten: 76,7%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[Besserung bei 2,4 von 4,5 Patienten: 52,8%]</i>

allgemeine Schwäche:

alle NU Pat.	Besserung bei 6 von 13,6 Patienten: 44,1%
geh.	(Besserung bei 3,6 von 9,8 Patienten: 36,7%)
pers.	[Besserung bei 2,2 von 3,8 Patienten: 57,9%]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>Besserung bei 8,0 von 13,8 Patienten: 43,5%</i>
<i>geh.</i>	<i>(Besserung bei 5,6 von 13,8 Patienten: 40,6%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[Besserung bei 2,4 von 4,6 Patienten: 52,2%]</i>

arterielle Hypertonie:

alle NU Pat.	Besserung bei 7 von 16 Patienten: 43,8%
geh.	(Besserung bei 6 von 13 Patienten: 46,2%)
pers.	[Besserung bei 1 von 3 Patienten: 33,3%]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>Besserung bei 9 von 23 Patienten: 39,1%</i>
<i>geh.</i>	<i>(Besserung bei 6 von 15 Patienten: 40,0%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[Besserung bei 3 von 8 Patienten: 37,5%]</i>

Alle Symptome zusammengekommen betrachtet, ergibt sich eine Besserung in 5,5 von 10,4 Fällen: 53,5%. Nur die geheilten Patienten betrachtet (in Klammern), wurden von 7,4 Fällen mit präoperativ vorhandenen Symptomen, 3,8 gebessert: 51,4%.

alle Symptome:

alle NU Pat. Besserung bei 5,5 von 10,4 Patienten: 53,5%

geh. (Besserung bei 3,8 von 7,4 Patienten: 51,4%)

pers. [Besserung bei 1,4 von 2,6 Patienten: 52,6%]

NU+tel.befr.Pat. *Besserung bei 6,5 von 12,4 Patienten: 53,8%*

geh. (*Besserung bei 4,9 von 9,2 Patienten: 54,0%*)

pers. [*Besserung bei 1,8 von 3,7 Patienten: 47,2%*]

Legende:

alle NU Pat.: alle nachuntersuchte Patienten

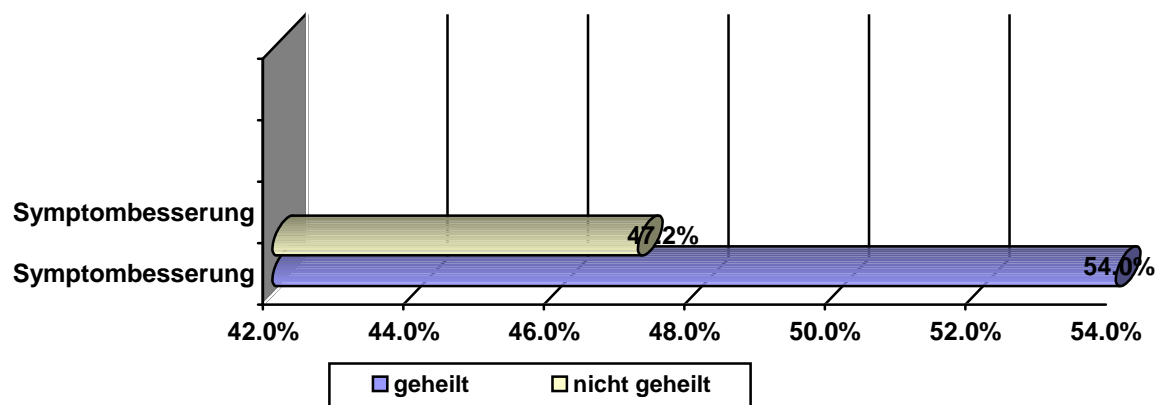
geh.: geheilte Patienten

pers.: persistierender pHPT = nicht geheilte Patienten

NU+tel.befr.Pat.: nachuntersuchte und telefonisch befragte Patienten

Grafik 14: Symptombesserung gesamt

nachuntersuchte und telefonisch befragte Patienten, n = 43



5.6.4.2 Symptomatik postoperativ

Im Folgenden wird aufgeführt, welche Patienten bei der Nachuntersuchung postoperative Symptomatik (absolut) angaben (nicht graduiert). Hierzu wurde hinzugezählt, wenn eine präoperative Symptomatik über die Reoperation hinaus persistierte oder zwar gebessert wurde, aber immer noch bestand oder, wenn ein Symptom neu aufgetreten war.

Tab. 24: Postoperativ mentale Symptome

	Symptome postop. NU-Pat.	geheilte NU-Patienten	persist. pHPT NU-Patienten	Symptome postop. NU+tel.	geheilte NU-Pat. +tel.befr.Pat.	persist. pHPT NU+tel.befr.Pat.
Depression	9 28,1%	7 29,2%	2 25,0%	16 37,2%	13 39,4%	3 30,0%
Konzentra- tionsstörung	12 37,5%	9 37,5%	3 37,5%	14 32,6%	11 33,3%	3 30,0%
Vergesslich- keit	20 62,5%	13 54,2%	7 87,5%	22 51,2%	15 45,5%	7 70,0%

Tab. 25: Postoperativ muskulo- skelettale Symptome

	Symptome postop. NU-Pat.	geheilte NU-Patienten	persist. pHPT NU-Patienten	Symptome postop. NU+tel.	geheilte NU-Pat. +tel.befr.Pat.	persist. pHPT NU+tel.befr.Pat.
Wirbelsäulen schmerzen	17 53,1%	12 50,0%	5 62,5%	23 53,5%	17 51,5%	6 60,0%
Gelenk- schmerz	21 65,6%	14 58,3%	7 87,5%	26 60,5%	17 51,5%	9 90,0%
Knochen- schmerzen	4 12,5%	2 8,3%	2 25,0%	10 23,3%	6 18,2%	4 40,0%
Knochen- Brüche	3 9,4%	3 12,5%	0 0%	4 9,3%	3 9,1%	1 10,0%
Muskel- schmerz	8 25,0%	5 20,8%	3 37,5%	10 23,3%	6 18,2%	4 40,0%
Muskel- Schwäche	8 25,0%	5 20,8%	3 37,5%	10 23,3%	6 18,2%	4 40,0%
Gicht	3 9,4%	2 8,3%	1 12,5%	5 11,6%	3 9,1%	2 20,0%

Tab. 26: Postoperativ gastro- intestinale Symptome

	Symptome postop. NU-Pat.	geheilte NU-Patienten	persist. pHPT NU-Patienten	Symptome postop. NU+tel.	geheilte NU-Pat. +tel.befr.Pat.	persist. pHPT NU+tel.befr.Pat.
Appetit- Losigkeit	6 18,8%	5 20,8%	1 12,5%	7 16,3%	5 15,2%	2 20,0%
Erbrechen	7 21,9%	3 12,5%	4 50,0%	9 20,9%	4 12,1%	5 50,0%
Übelkeit	11 34,4%	7 29,2%	4 50,0%	13 30,2%	8 24,2%	5 50,0%
Durchfall	5 15,6%	3 12,5%	2 25,0%	7 16,3%	4 12,1%	3 30,0%
Verstopfung	7 21,9%	4 16,7%	3 37,5%	12 27,9%	8 24,2%	4 40,0%
Gewichts- Verlust	7 21,9%	5 20,8%	2 25,0%	8 18,6%	5 15,2%	3 30,0%
Gallenstein	4 12,5%	3 12,5%	1 12,5%	6 14,0%	5 15,2%	1 10,0%
Magen- Geschwür	2 6,3%	1 4,2%	1 12,5%	3 7,0%	1 3,0%	2 20,0%
Bauchspeich. drüsenentzdg	1 3,1%	1 4,2%	0 0%	3 7,0%	2 6,1%	1 10,0%
Zahnstein	20 62,5%	16 66,7%	4 50,0%	28 12,0%	22 66,7%	6 60,0%

Tab. 27: Postoperativ renale Symptome

	Symptome postop. NU-Pat.	geheilte NU-Patienten	persist. pHPT NU-Patienten	Symptome postop. NU+tel.	geheilte NU-Pat. +tel.befr.Pat.	persist. pHPT NU+tel.befr.Pat.
Nieren- schmerzen	10 31,3%	5 20,8%	5 62,5%	12 27,9%	6 18,2%	6 60,0%
Viel Wasser- lassen	12 37,5%	10 41,7%	2 25,0%	13 30,2%	10 30,3%	3 30,0%
vermehrtes Durstgefühl	7 21,9%	5 20,8%	2 25,0%	8 18,6%	5 15,2%	3 30,0%

Tab. 28: Postoperativ allgemeine Schwäche

	Symptome postop. NU-Pat.	geheilte NU-Patienten	persist. pHPT NU-Patienten	Symptome postop. NU+tel.	geheilte NU-Pat. +tel.befr.Pat.	persist. pHPT NU+tel.befr.Pat.
körperliche Schwäche	19 59,4%	12 50,0%	7 87,5%	23 53,5%	15 45,5%	8 80,0%
Schlappeit	22 68,8%	16 66,7%	6 75,0%	26 60,5%	19 57,6%	7 70,0%
Schlaf- Störungen	16 50,0%	10 41,7%	6 75,0%	21 48,8%	15 45,5%	6 60,0%
Müdigkeit	19 59,4%	12 50,0%	7 87,5%	27 62,8%	18 54,5%	9 90,0%
Juckreiz	13 40,6%	10 41,7%	3 37,5%	15 34,9%	11 33,3%	4 40,0%

Tab. 29: Postoperativ arterielle Hypertonie

	Symptome postop. NU-Pat.	geheilte NU-Patienten	persist. pHPT NU-Patienten	Symptome postop. NU+tel.	geheilte NU-Pat. +tel.befr.Pat.	persist. pHPT NU+tel.befr.Pat.
arterielle Hypertonie	19 59,4%	14 58,3%	5 62,5%	27 62,8%	21 63,6%	6 60,0%

Legende:

Bauchspeich-drüsenentzdg.: Bauchspeicheldrüsenentzündung

geheilte NU-Patienten: geheite nachuntersuchte Patienten

geheilte NU-Pat.+tel.befr.Pat.: geheite nachuntersuchte Patienten,
zuzüglich der telefonisch befragten Patienten

persist. pHPT NU-Patienten: persistierender pHPT bei den
nachuntersuchten Patienten

persist. pHPT NU+tel.befr.Pat.: persistierender pHPT bei den
nachuntersuchten und den telefonisch
befragten Patienten

Symptome postop. NU-Pat.: Symptomatik postoperativ bei den
nachuntersuchten Patienten

Symptome postop. NU+tel.: Symptomatik postoperativ bei den
nachuntersuchten und den telefonisch
befragten Patienten

Im Nachfolgenden werden die Symptome (absolut) zusammengefasst.

mentale Symptome:

NU Pat.	postop. Symptome bei 13,7 von 32 Patienten: 42,8%
geh.	(postop. Symptome bei 9,7 von 24 Patienten: 40,4%)
pers.	[postop. Symptome bei 4,0 von 8 Patienten: 50,0%]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>postop. Symptome bei 17,3 von 43 Patienten: 40,2%</i>
<i>geh.</i>	<i>(postop. Symptome bei 13 von 33 Patienten: 39,4%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[postop. Symptome bei 4,3 von 10 Patienten: 43,3%]</i>

muskulo- skelettale Symptome:

NU Pat.	postop. Symptome bei 9,1 von 32 Patienten: 28,4%
geh.	(postop. Symptome bei 6,1 von 24 Patienten: 25,6%)
pers.	[postop. Symptome bei 3,0 von 8 Patienten: 37,5%]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>postop. Symptome bei 12,6 von 43 Patienten: 29,2%</i>
<i>geh.</i>	<i>(postop. Symptome bei 8,3 von 33 Patienten: 25,1%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[postop. Symptome bei 4,3 von 10 Patienten: 42,9%]</i>

gastro- intestinale Symptome:

NU Pat.	postop. Symptome bei 7,0 von 32 Patienten: 21,9 %
geh.	(postop. Symptome bei 4,8 von 24 Patienten: 20,0%)
pers.	[postop. Symptome bei 2,2 von 8 Patienten: 27,5%]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>postop. Symptome bei 9,6 von 43 Patienten: 22,3%</i>
<i>geh.</i>	<i>(postop. Symptome bei 6,4 von 33 Patienten: 19,4%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[postop. Symptome bei 3,2 von 10 Patienten: 32,0%]</i>

renale Symptome:

NU Pat.	postop. Symptome bei 9,7 von 32 Patienten: 30,2%
geh.	(postop. Symptome bei 6,7 von 24 Patienten: 27,8%)
pers.	[postop. Symptome bei 3,0 von 8 Patienten: 37,5%]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>postop. Symptome bei 11,0 von 43 Patienten: 25,6%</i>
<i>geh.</i>	<i>(postop. Symptome bei 7,0 von 33 Patienten: 21,2%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[postop. Symptome bei 4,0 von 10 Patienten: 40,0%]</i>

allgemeiner Schwäche:

NU Pat.	postop. Symptome bei 17,8 von 32 Patienten: 55,6%
geh.	(postop. Symptome bei 12,0 von 24 Patienten: 50,0%)
pers.	[postop. Symptome bei 5,8 von 8 Patienten: 72,5%]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>postop. Symptome bei 22,4 von 43 Patienten: 52,1%</i>
<i>geh.</i>	<i>(postop. Symptome bei 15,6 von 33 Patienten: 47,3%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[postop. Symptome bei 6,8 von 10 Patienten: 68,0%]</i>

arterielle Hypertonie:

NU Pat.	postop. Symptome bei 19,0 von 32 Patienten: 59,4%
geh.	(postop. Symptome bei 14,0 von 24 Patienten: 58,3%)
pers.	[postop. Symptome bei 5,0 von 8 Patienten: 62,5%]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>postop. Symptome bei 27,0 von 43 Patienten: 62,8%</i>
<i>geh.</i>	<i>(postop. Symptome bei 21,0 von 33 Patienten: 63,6%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[postop. Symptome bei 6 von 10 Patienten: 60,0%]</i>

alle Symptome:

NU Pat.	postop. Symptome bei 10,8 von 32 Patienten: 33,6%
geh.	(postop. Symptome bei 7,4 von 24 Patienten: 30,7%)
pers.	[postop. Symptome bei 3,4 von 8 Patienten: 42,2%]
<i>NU+tel.befr.Pat.</i>	<i>postop. Symptome bei 13,0 von 43 Patienten: 30,3%</i>
<i>geh.</i>	<i>(postop. Symptome bei 9,7 von 33 Patienten: 29,4%)</i>
<i>pers.</i>	<i>[postop. Symptome bei 4,4 von 10 Patienten: 43,8%]</i>

Legende: NU Pat.: nachuntersuchte Patienten

geh.: geheilte Patienten

pers.: persistierender HPT = nicht geheilte Patienten

NU+tel.befr.Pat.: nachuntersuchte und telefonisch befragte Patienten

postop. Symptome: postoperative Symptome

Sieht man von den relativ kleinen Fallzahlen ab, vor allem bei den nicht geheilten Patienten, und vergleicht die Symptommhäufigkeit postoperativ, so zeigt sich bei den Nachuntersuchten, daß die Nicht- Geheilten in 42,2% symptomatisch waren, die Geheilten zu 30,7%, also 11,5% weniger. Werden auch die telefonisch befragten Patienten in die Berechnung mit einbezogen, so stehen 43,8% symptomatische Nicht-Geheilte einem prozentualen Anteil von 29,4% bei den Geheilten gegenüber. Die Geheilten sind somit postoperativ 14,4% weniger symptomatisch.

Es folgt die statistische Berechnung bezüglich der Signifikanz der Unterschiede zwischen geheilten und nicht geheilten Patienten in bezug auf postoperative Symptome.

Tab. 30: Signifikanz: postoperative Symptome Geheilte/ nicht Geheilte

Symp. postoperativ (absolut), (nur NU, ohne tel. befr. Pat.)	Pat. geheilt: ja n = 24	Pat. geheilt: nein n = 8	Fisher's Exact Test	p-Wert
mentale Symptome	10 (41,7%)	4 (50,0%)	0,68	0,70
muskulo-skelettale Symptome	6 (25,0%)	3 (37,5%)	0,50	0,66
gastro-intestinale Symptome	5 (20,8%)	2 (25,0%)	0,81	1,00
renale Symptome	7 (29,2%)	3 (37,5%)	0,66	0,68
Symp. allgemeiner Schwäche	12 (50,0%)	6 (75,0%)	0,22	0,41
arterielle Hypertonie	14 (58,3%)	5 (62,5%)	0,84	1,00
alle Symptome zusammen	7 (29,2%)	3 (37,5%)	0,66	0,68
Symp. postoperativ (absolut), (NU, zuzgl. tel. befr. Pat.)	Pat. geheilt: ja n = 33	Pat. geheilt: nein n = 10	Fisher's Exact Test	p-Wert
mentale Symptome	13 (39,4%)	4 (40,0%)	0,97	1,00
muskulo-skelettale Symptome	8 (24,2%)	4 (40,0%)	0,33	0,43
gastro-intestinale Symptome	6 (18,2%)	3 (30,0%)	0,42	0,41
renale Symptome	7 (21,2%)	4 (40,0%)	0,23	0,25
Symp. allgemeiner Schwäche	16 (48,5%)	7 (70,0%)	0,23	0,29
arterielle Hypertonie	21 (63,6%)	6 (60,0%)	0,84	1,00
alle Symptome zusammen	10 (30,3%)	4 (40,0%)	0,57	0,70

Legende:

nur NU Pat., ohne tel. befr. Pat.: nur nachuntersuchte Patienten

NU, zuzgl. tel. befr. Pat.: Nachuntersuchte, zuzüglich der telefonisch befragten Patienten

Pat.: Patienten

Symp.: Symptome

Es folgt die statistische Berechnung bezüglich der Signifikanz der Unterschiede postoperativer Symptombesserung bei denjenigen geheilten und nicht geheilten Patienten, die präoperativ Symptome beklagt hatten.

Tab. 31: Signifikanz: Symptombesserung Geheilte/ nicht Geheilte

Symptombesserung postoperativ, (nur NU, ohne tel. befr. Pat.)	Pat. geheilt: ja n = 24	Pat. geheilt: nein n = 8	Fisher's Exact Test	p-Wert
mentale Symptome	5 v. 8 (62,5%)	1 v. 2 (50,0%)	0,75	1,00
muskulo-skelettale Symptome	3 v. 6 (50,0%)	2 v. 2 (100,0%)	0,21	0,46
gastro-intestinale Symptome	4 v. 6 (66,7%)	1 v. 2 (50,0%)	0,67	1,00
renale Symptome	6 v. 8 (75,0%)	2 v. 3 (66,7%)	0,78	1,00
Symp. allgemeiner Schwäche	4 v. 10 (40,0%)	2 v. 4 (50,0%)	0,73	1,00
arterielle Hypertonie	6 v. 13 (46,2%)	1 v. 3 (33,3%)	0,69	1,00
alle Symptome zusammen	4 v. 7 (57,2%)	1 v. 3 (33,3%)	0,49	1,00
Symptombesserung postoperativ (NU, zuzgl. tel. befr. Pat.)	Pat. geheilt: ja n = 33	Pat. geheilt: nein n = 10	Fisher's Exact Test	p-Wert
mentale Symptome	7 v. 12 (58,3%)	1 v. 3 (33,3%)	0,44	0,57
muskulo-skelettale Symptome	4 v. 9 (44,4%)	2 v. 3 (66,7%)	0,51	1,00
gastro-intestinale Symptome	6 v. 10 (60,0%)	2 v. 3 (66,7%)	0,84	1,00
renale Symptome	8 v. 10 (80,0%)	2 v. 5 (40,0%)	0,12	0,25
Symp. allgemeiner Schwäche	6 v. 14 (42,9%)	2 v. 5 (40,0%)	0,91	1,00
arterielle Hypertonie	6 v. 15 (40,0%)	3 v. 8 (37,5%)	0,91	1,00
alle Symptome zusammen	5 v. 9 (55,6%)	2 v. 4 (50,0%)	0,85	1,00

Legende: siehe Legende zu Tab. 30

v.: von

5.7 Zufriedenheit und Benefit

5.7.1 Patientenzufriedenheit

Sowohl die 32 nachuntersuchten als auch die 11 telefonisch befragten Patienten wurden standardisiert nach ihrer Zufriedenheit mit der Reoperation befragt. Dies beinhaltete die Zufriedenheit mit der Entscheidung, bzw. Einwilligung zur Reoperation, verbunden mit der Frage, ob der Patient sich retrospektiv nochmals diesem Eingriff unterziehen würde.

Unter den 32 nachuntersuchten Patienten antworteten 4, sie würden sich nicht noch einmal zur Reoperation entscheiden (12,5%). Auch bei sämtlichen befragten 43 Patienten, telefonisch befragte inbegriffen, waren es ausschließlich diese 4 Patienten, die sich „unzufrieden“ äußerten (9,5% insgesamt). Bei 6 der 32 nachuntersuchten Patienten war der Gesundheitszustand deren Angaben zufolge unverändert, sie waren aber zufrieden mit der Entscheidung zur Reoperation und hätten sich wieder dafür entschieden (18,8%). Unter den 11 telefonisch befragten, antworteten 6 Patienten (54,6%) ebenfalls mit „zufrieden, aber unverändert“. Unter allen 43 Patienten waren insgesamt 12 „zufrieden, aber unverändert“ (27,9%). Die restlichen befragten Patienten äußerten sich „sehr zufrieden“. Unter den Nachuntersuchten waren es 22 (68,8%) und bei den telefonisch kontaktierten Patienten 5 (45,5%). Unter allen Befragten waren dementsprechend 27 sehr zufrieden (62,8%).

5.7.1.1 Kasuistik von vier Patienten

Es folgt eine Fallbeschreibungen von 4 Patienten, um zu zeigen, wie sich die Unzufriedenheit mancher Patienten begründet:

Patientin: Sie habe bei einem Lokalisationsversuch der NSD 1976 länger im „Koma“ gelegen. Dann folgte eine erfolglose Reoperation in Marburg mit Persistenz der Symptome und Recurrensparese. Die Patientin äußerte sich als zufrieden mit der Entscheidung zur Reoperation, würde aber derzeit einer erneuten Reoperation nicht zustimmen.

Patient: Der Reeingriff sei 10 Tage nach dem auswärtig mißglückten Ersteingriff in 1994 vorgenommen worden, wobei eine Thorakotomie notwendig war. Sieben Wochen nach der Reoperation hätten vielerlei thorakale und abdominale Beschwerden eingesetzt, an denen er heute noch leide. Obwohl der Patient vom pHPT geheilt wurde und seither normokalzämisch ist, ist er unzufrieden.

Patientin: Die Patientin konnte durch Erst- und Reeingriff nicht geheilt werden und leidet seit dem Ersteingriff an einer Recurrensparese. Sie äußert

sich zufrieden über die Entscheidung zur Reoperation und die Behandlung selbst, ist zur Zeit aber auch nicht zu einer weiteren Reoperation bereit.

Partientin: Erst- und Reeingriff wurden in Marburg vorgenommen, ohne daß der pHPT beseitigt werden konnte. Die Patientin leidet persistierend an Nephrolithiasis, ist unzufrieden und würde auch der Reoperation retrospektiv nicht noch einmal zustimmen.

5.7.1.2 Zufriedenheit geheilter und nicht geheilter Patienten

Unter den geheilten nachuntersuchten Patienten gaben 17 an, sehr zufrieden zu sein (70,8%). 5 der 9 telefonisch befragten geheilten Patienten antwortet mit „sehr zufrieden“ (55,6%). Alle 33 Geheilten zusammengefaßt, waren 22 sehr zufrieden (66,7%). Von der Befindlichkeit her „unverändert, jedoch zufrieden“ äußerten sich 8 aller Geheilten (24,3%), bestehend aus 4 Nachuntersuchten und 4 telefonisch Befragten. Die 4 der insgesamt befragten 43 Patienten, die retrospektiv der Reoperation nicht noch einmal zustimmen würden, befanden sich sämtlich unter den zur Nachuntersuchung erschienen Patienten (9,5%).

Werden die Antworten „sehr zufrieden“ und „zufrieden, aber keine Veränderung“ zusammengekommen betrachtet, waren unter den nachuntersuchten Patienten, sowohl bei den geheilten, als auch bei den nicht geheilten Patienten 87,5% zufrieden. Unter den nachuntersuchten und telefonisch befragten Patienten waren sowohl die geheilten und die nicht geheilten Patienten in 90,9% zufrieden. Insgesamt 39 der 43 Patienten, somit 90,9%, waren zufrieden und hätten sich nochmals zu der Reoperation entschlossen.

Es folgt eine statistische Berechnung bezüglich der Signifikanz der Unterschiede der Zufriedenheit der geheilten und nicht geheilten Patienten.

Tab. 32: Signifikanz: Zufriedenheit Geheilte/ nicht Geheilte

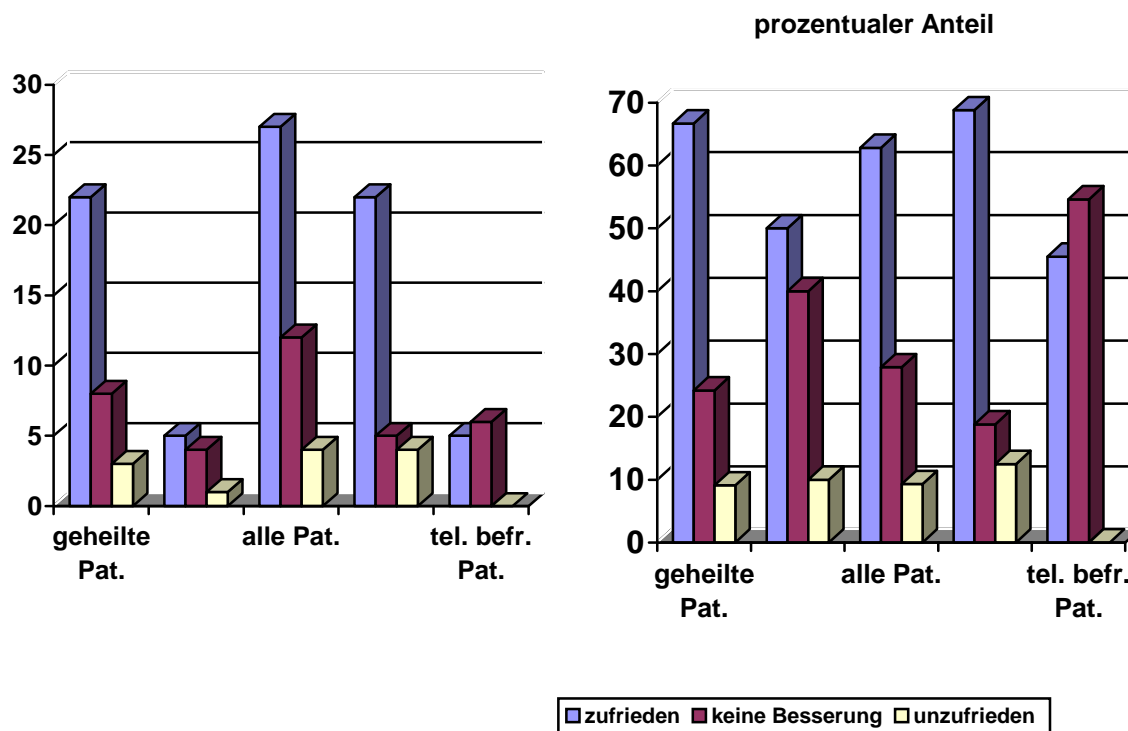
Patientenzufriedenheit (nur NU, ohne tel. befr. Pat.)	Pat. geheilt: ja n = 24	Pat. geheilt: nein n = 8	Fisher's Exact Test	p-Wert
sehr zufrieden	17 (70,8%)	5 (62,5%)	0,66	0,68
zufrieden, aber keine Veränd.	4 (16,6%)	2 (25,0%)	0,60	0,63
nicht zufrieden	3 (12,5%)	1 (12,5%)	1,00	1,00
sehr zufrieden + zufrieden	21 (87,5%)	7 (87,5%)	1,00	1,00

Patientenzufriedenheit (NU, zuzgl. tel. befr. Pat.)	Pat. geheilt: ja n = 33	Pat. geheilt: nein n = 10	Fisher's Exact Test	p-Wert
sehr zufrieden	22 (66,7%)	5 (50,0%)	0,34	0,46
zufrieden, aber keine Veränd.	8 (24,2%)	4 (40,0%)	0,33	0,43
nicht zufrieden	3 (9,1%)	1 (10,0%)	0,93	1,00
sehr zufrieden + zufrieden	30 (90,9%)	9 (90,0%)	0,93	1,00

Legende:

nur NU, ohne tel. befr. Pat.:	nur nachuntersuchte Patienten ohne die telefonisch befragten Patienten
NU, zuzgl. tel. befr. Pat.:	Nachuntersuchte, zuzüglich der telefonisch befragten Patienten
Pat.:	Patienten
zufrieden, aber keine Veränd.:	zufrieden, aber keine Veränderung

Grafik 15: Zufriedenheit geheilter und nicht geheilter Patienten



Legende: geheilte Pat.:

geheilte Patienten, n = 33

pers HPT-Pat.:

Patienten mit persistierendem HPT, n = 10

alle Pat.:

alle befragten Patienten, n = 43

nachunt. Pat.:

nachuntersuchte Patienten, n = 32

tel. befr. Pat.:

telefonisch befragte Patienten, n = 11

5.7.2 Postoperative Symptome der unzufriedenen Patienten

Zur genaueren Beschreibung der Gruppe der 4 unzufriedenen Patienten sollen an dieser Stelle prozentuale Angaben über Symptomveränderungen in Zusammenhang mit der Reoperation dargestellt werden. Die Daten addieren sich nicht zu 100%, da eine Aussage zur Symptombesserung oder auch Fortbestehen eines Symptoms nur möglich war, wenn Patienten präoperativ

überhaupt Symptome aufwiesen. Unter „verschlimmerte Symptome“ fanden sich auch nach dem Reeingriff neu aufgetretene Symptome.

Tab. 33: Mentale Symptome zufriedene/ unzufriedene Patienten

n = 43 zufrieden = 39 unzufrieden = 4		präoperativ sympt. Pat.	postoperativ sympt. Pat.	Beschwerdefrei- heit oder Besserung	vermehrt oder neu aufgetreten
Depression	Z	14 (35,9%)	16 (41,0%)	9 v. 14 (64,3%)	3 (7,7%)
	U	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	1 (25%)
Konzentrations- störung	Z	12 (30,8%)	14 (35,9%)	7 v. 12 (58,3%)	3 (7,7%)
	U	2 (50%)	2 (50%)	1 v. 2 (50%)	1 (25%)
Vergesslichkeit	Z	18 (46,2%)	23 (59,0%)	5 v. 18 (27,8%)	7 (18,0%)
	U	1 (25%)	2 (50%)	1 v. 2 (25%)	1 (25%)

Tab. 34: Muskulo- skelettale Symptome zufriedene/ unzufriedene Patienten

n = 43 zufrieden = 39 unzufrieden = 4		präoperativ sympt. Pat.	postoperativ sympt. Pat.	Beschwerdefrei- heit oder Besserung	vermehrt oder neu aufgetreten
Wirbelsäulen- schmerzen	Z	17 (43,6%)	22 (56,4%)	5 v. 17 (29,4)	7 (18%)
	U	2 (50%)	2 (50%)	1 v. 2 (50%)	0 (0%)
Gelenk- schmerzen	Z	19 (48,7%)	24 (61,5%)	9 v. 19 (47,4%)	10 (25,6%)
	U	3 (75%)	4 (100%)	1 v. 4 (25%)	1 (25%)
Knochen- schmerzen	Z	10 (25,6%)	12 (30,8%)	5 v. 10 (50,0%)	4 (10,3%)
	U	0 (0%)	0 (0%)	0 v. 0 (0%)	0 (0%)

Knochen-	Z	13 (33,3%)	4 (10,3%)	12 v. 13 (92,3%)	3 (7,7%)
brüche	U	0 (0%)	0 (0%)	0 v. 0 (0%)	0 (0%)
Muskel-	Z	6 (15,4%)	11 (28,2%)	3 v. 6 (50,0%)	4 (10,3%)
schmerz	U	2 (50%)	1 (25%)	1 v. 2 (50%)	1 (25%)
Muskel-	Z	7 (18%)	10 (25,6%)	1 v. 7 (14,3%)	3 (7,7%)
schwäche	U	2 (50%)	2 (50%)	1 v. 2 (50%)	0 (0%)
Gicht	Z	2 (5,1%)	6 (15,4%)	0 v. 2 (0%)	3 (7,7%)
	U	1 (25%)	0 (0%)	1 v. 1 (100%)	0 (0%)

Tab. 35: Gastro- intestinale Symptome zufriedene/ unzufriedene Patienten

n = 43 zufrieden = 39 unzufrieden = 4		präoperativ sympt. Pat.	postoperativ sympt. Pat.	Beschwerdefrei- heit oder Besserung	vermehrt oder neu aufgetreten
Bauchbe-	Z	9 (23,1%)	10 (25,6%)	5 v. 9 (55,6%)	5 (12,8%)
schwerden	U	0 (0%)	0 (0%)	0 v. 0 (0%)	0 (0%)
Appetitlosig-	Z	9 (23,1%)	3 (7,7%)	9 v. 9 (100%)	2 (5,1%)
keit	U	0 (0%)	1 (25%)	0 v. 1 (0%)	1 (25%)
Erbrechen	Z	13 (33,3%)	10 (25,6%)	9 v. 13 (69,2%)	2 (5,1%)
	U	0 (0%)	0 (0%)	0 v. 0 (0%)	0 (0%)
Übelkeit	Z	14 (35,9%)	12 (30,8%)	11 v. 14 (78,6%)	3 (7,7%)
	U	0 (0%)	1 (25%)	0 v. 1 (0%)	1 (25%)
Durchfall	Z	6 (15,4%)	6 (15,4%)	4 v. 6 (66,7%)	1 (2,6%)
	U	2 (50%)	2 (50%)	0 v. 2 (0%)	1 (25%)
Verstopfung	Z	12 (30,8%)	12 (30,8%)	7 v. 12 (58,3%)	1 (2,6%)
	U	1 (25%)	0 (0%)	1 v. 1 (100%)	0 (0%)

Gewichtsver- lust	Z	11 (28,2%)	5 (12,8%)	11 v. 11 (100%)	3 (7,7%)
	U	2 (50%)	3 (75%)	1 v. 3 (33,3%)	2 (50%)
Gallensteine	Z	9 (23,1%)	6 (15,4%)	5 v. 9 (55,6%)	1 (2,6%)
	U	1 (25%)	1 (25%)	0 v. 1 (0%)	0 (0%)
Magenge- schwür	Z	8 (20,5%)	5 (12,8%)	6 v. 8 (75,0%)	0 (0%)
	U	1 (25%)	0 (0%)	1 v. 1 (100%)	0 (0%)
Bauchspeichel- drüsenentzdg.	Z	5 (12,8%)	4 (10,3%)	5 v. 5 (100,0%)	2 (5,1%)
	U	0 (0%)	0 (0%)	0 v. 0 (0%)	0 (0%)
Zahnstein	Z	28 (71,8%)	29 (74,4%)	10 v. 28 (35,7%)	0 (0%)
	U	2 (50%)	3 (75%)	0 v. 3 (0%)	0 (0%)

Tab. 36: Renale Symptome zufriedene/ unzufriedene Patienten

n = 43 zufrieden = 39 unzufrieden = 4		präoperativ sympt. Pat.	postoperativ sympt. Pat.	Beschwerdefrei- heit oder Besserung	vermehrt oder neu aufgetreten
Nieren- schmerzen	Z	22 (56,4%)	12 (30,8%)	21 v. 22 (95,5%)	2 (5,1%)
	U	2 (50%)	1 (25%)	1 v. 2 (50%)	0 (25%)
viel Wasserlassen	Z	8 (20,5%)	11 (28,2%)	3 v. 8 (37,5%)	4 (10,3%)
	U	2 (50%)	2 (50%)	1 v. 2 (50%)	0 (0%)
vermehrtes Durstgefühl	Z	7 (18,0%)	10 (25,6%)	4 v. 7 (57,1%)	2 (5,1%)
	U	0 (0%)	0 (0%)	0 v. 0 (0%)	0 (0%)

Tab. 37: Allgemeine Schwäche zufriedene/ unzufriedene Patienten

n = 43 zufrieden = 39 unzufrieden = 4		präoperativ sympt. Pat.	postoperativ sympt. Pat.	Beschwerdefrei- heit oder Besserung	vermehrt oder neu aufgetreten
körperliche	Z	18 (46,2%)	21 (53,9%)	11 v. 18 (61,1%)	6 (15,4%)
Schwäche	U	3 (75%)	3 (75%)	0 v. 3 (0%)	1 (25%)
Schlaptheit	Z	21 (53,9%)	23 (59,0%)	10 v. 21 (47,6%)	8 (20,5%)
	U	3 (75%)	3 (75%)	0 v. 3 (0%)	1 (25%)
Schlaf-	Z	18 (46,2%)	19 (48,7 %)	8 v. 18 (44,4%)	5 (12,8%)
störungen	U	2 (50%)	2 (50%)	1 v. 2 (50%)	0 (0%)
Müdigkeit	Z	18 (46,2%)	27 (69,2%)	7 v. 18 (38,9%)	11 (28,2%)
	U	1 (25%)	2 (50%)	1 v. 2 (50%)	0 (0%)
Juckreiz	Z	7 (18,0%)	15 (38,5%)	2 v. 7 (28,6%)	7 (18,0%)
	U	1 (25%)	1 (25%)	0 v. 1 (0%)	0 (0%)

Tab. 38: Arterielle Hypertonie zufriedene/ unzufriedene Patienten

n = 43 zufrieden = 39 unzufrieden = 4		präoperativ sympt. Pat.	postoperativ sympt. Pat.	Beschwerdefrei- heit oder Besserung	vermehrt oder neu aufgetreten
Hypertonie	Z	21 (53,9%)	27 (69,2%)	10 v. 21 (47,6%)	6 (15,4%)
	U	2 (50%)	3 (75%)	0 v. 3 (0%)	1 (25%)

Legende: Bauchspeicheldrüsenentzdg.: Bauchspeicheldrüsenentzündung

postoperativ sympt. Pat.: postoperativ symptomatische Patienten

präoperativ sympt. Pat.: präoperativ symptomatische Patienten

U: unzufriedene Patienten

v.: von

Z: zufriedene Patienten

Es folgt eine statistische Berechnung bezüglich der Signifikanz des Unterschiedes bei zufriedenen und unzufriedenen Patienten zwischen präoperativen und postoperativen Symptomen.

Tab. 39: Signifikanz: Symptomatik zufriedene/ unzufriedene Patienten

Symptome (absolut), NU+tel.	präop. Symp.: ja	postop. Symp.: nein	Fisher's Exact	p-Wert
zufriedene Patienten	n = 39	n = 39	Test	
mentale Symptome	15 (38,5%)	18 (46,2%)	0,49	0,65
muskulo-skelettale Symptome	11 (28,2%)	13 (33,3%)	0,62	0,81
gastro-intestinale Symptome	11 (28,2%)	9 (23,1%)	0,60	0,80
renale Symptome	12 (30,8%)	11 (28,2%)	0,80	1,00
Symp. allgemeiner Schwäche	16 (41,0%)	21 (53,9%)	0,26	0,37
arterielle Hypertonie	21 (53,9%)	27 (69,2%)	0,16	0,24
alle Symptome zusammen	13 (33,3%)	14 (35,9%)	0,81	1,00
Symptome (absolut), NU+tel.	präop. Symp.: ja	postop. Symp.: nein	Fisher's Exact	p-Wert
unzufriedene Patienten	n = 4	n = 4	Test	
mentale Symptome	1 (25,0%)	2 (50,0%)	0,47	1,00
muskulo-skelettale Symptome	1 (25,0%)	1 (25,0%)	1,00	1,00
gastro-intestinale Symptome	1 (25,0%)	1 (25,0%)	1,00	1,00
renale Symptome	1 (25,0%)	1 (25,0%)	1,00	1,00
Symp. allgemeiner Schwäche	2 (50,0%)	2 (50,0%)	1,00	1,00
arterielle Hypertonie	2 (50,0%)	3 (75,0%)	0,47	1,00
alle Symptome zusammen	1 (25,0%)	1 (25,0%)	1,00	1,00

Legende: NU+tel.: nachuntersuche und telefonisch befragte Patienten

präop. Symp.: präoperative Symptome

postop. Symp.: postoperative Symptome

Symp. allgemeiner Schwäche: Symptome allgemeiner Schwäche

Es folgt eine statistische Berechnung bezüglich der Signifikanz des Unterschiedes der Syptombesserung und Symptomverschlechterung zwischen zufriedenen und unzufriedenen Patienten

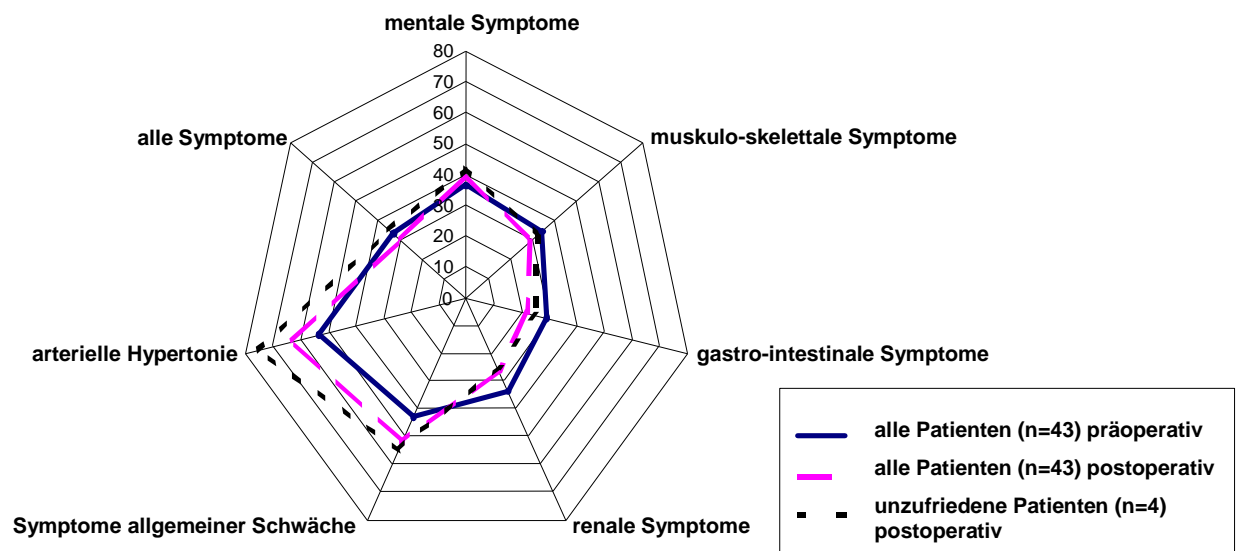
Tab. 40: Signifikanz: Symptombesserung oder -verschlechterung zufriedene/ unzufriedene Patienten

Symp. Verschlechterung postop., bei der Nachuntersuchung erfragt	zufriedene Pat. n = 39	unzufriedene Pat. n = 4	Fisher's Exact Test	p-Wert
mentale Symptome	4 (10,3%)	1 (25,0%)	0,38	0,40
muskulo-skelettale Symptome	5 (12,8%)	0 (0,0%)	0,45	1,00
gastro-intestinale Symptome	2 (5,1%)	0 (0,0%)	0,64	1,00
renale Symptome	3 (7,7%)	0 (0,0%)	0,57	1,00
Symptome allgemeiner Schwäche	7 (18,0%)	0 (0,0%)	0,35	1,00
arterielle Hypertonie	6 (15,4%)	1 (25,0%)	0,62	0,52
alle Symptome zusammen	4 (10,3%)	1 (25,0%)	0,38	0,40
Symptombesserung postoperativ, bei der Nachuntersuchung erfragt	zufriedene Pat. n = 39	unzufriedene Pat. n = 4	Fisher's Exact Test	p-Wert
mentale Symptome	7 v. 15 (46,7%)	1 v. 3 (33,3%)	0,67	1,00
muskulo-skelettale Symptome	5 v. 11 (45,5%)	1 v. 3 (33,3%)	0,71	1,00
gastro-intestinale Symptome	8 v. 11 (72,7%)	1 v. 2 (50,0%)	0,52	1,00
renale Symptome	10 v. 12 (83,3%)	1 v. 2 (50,0%)	0,29	0,40
Symptome allgemeiner Schwäche	8 v. 16 (50,0%)	0 v. 2 (0,0%)	0,18	0,48
arterielle Hypertonie	10 v. 21 (47,6%)	0 v. 3 (0,0%)	0,12	0,24
alle Symptome zusammen	7 v. 13 (53,9%)	0 v. 2 (0,0%)	0,16	0,47

Legende:

Symp. Verschlechterung postop.:	Verschlechterung der Symptome postoperativ
unzufriedene Pat.:	unzufriedene Patienten
v.:	von
zufriedene Pat.:	zufriedene Patienten

Grafik 16: Symptomausprägung



Es folgt eine statistische Berechnung bezüglich des Unterschiedes prä- und postoperativer Laborparameter zwischen zufriedenen und unzufriedenen Patienten.

Tab. 41: Signifikanz: Laborparameter zufriedene/ unzufriedenen Patienten

Laborparameter bei der Nachuntersuchung	zufr. Pat.(n=28)	unzufr. Pat.(n=4)	t-Wert	p-Wert
Kalzium (Mittelwert) mmol/l	2,43 ($\pm 0,29$)	2,25 ($\pm 0,40$)	1,11	0,27
(Median)	2,40	2,35		
Parathormon intakt (Mittelwert) pg/ml	90,74 ($\pm 204,74$)	33,00 ($\pm 25,07$)	0,56	0,58
(Median)	33,5	29,50		
Differenz der Werte prä- und postoperativ				
Differenz Kalzium (Mittelwert) mmol/l	-0,61 ($\pm 0,47$)	-0,80 ($\pm 0,56$)	0,74	0,46
präop. versus Nachuntersuchung (Median)	0,60	-0,65		
Differenz Parathormon (Mittelwert) pg/ml	-157,31 ($\pm 404,22$)	-89,00 ($\pm 43,13$)	0,33	0,74
präop. versus Nachuntersuchung (Median)	-115,00	-86,50		

zweiseitiger t-Test, 30 Freiheitsgrade, Mittelwert als Berechnungsgrundlage

Legende:

präop. versus Nachuntersuchung:	präoperativ versus bei der Nachuntersuchung
zufr. Pat.:	zufriedene Patienten
unzufr. Pat.:	unzufriedene Patienten

6.0 Diskussion

6.1 Hypothese und Studien-Konzept

Die hier zu diskutierende Studie soll vor allem zur Klärung der Frage beitragen, in welchem Verhältnis der zum Teil erheblich invasive Eingriff einer Nebenschilddrüsen-Reoperation mit entsprechender Morbidität und der vom Patienten empfundene Benefit durch die Reoperation stehen. Laborbefunde sollen der subjektiven Patientenbeurteilung gegenübergestellt werden. Das Augenmerk gilt zudem einem präoperativ- postoperativ- Vergleich bezüglich der Veränderung der Symptomatik und dem Vergleich zwischen den Gruppen der durch die Reoperation geheilten und der nicht geheilten Patienten. Bezüglich der postoperativen Symptomatik wird die Gruppe der unzufriedenen Patienten der Gruppe aller Patienten gegenübergestellt.

Ursprünglichen Beobachtungen zufolge schienen einige wegen pHPT reoperierte Patienten weniger als erwartet von dem Eingriff zu profitieren, auch wenn die Hyperkalzämie durch die Parathyreoidektomie beseitigt worden war.

Es soll untersucht werden, ob diese Beobachtung sich an unserem Studienkollektiv bestätigt.

Eine Studie durch Burney und Mitarbeiter machte darauf aufmerksam, daß die Symptomatik von pHPT- Patienten nicht in direkter Abhängigkeit vom Kalziumspiegel steht. Unter anderem zeigte sich, daß Patienten, die schon präoperativ niedrigere Kalziumwerte hatten, postoperativ deutlichere Symptombesserung erfuhren (Burney et al., 1999). Diese Erkenntnisse heben den Stellenwert einer Patientenbefragung hervor, da die Laborwertbestimmung alleine offensichtlich ungenügende Rückschlüsse auf die Schwere der Symptomatik zuläßt. Auch die Vorhersage von postoperativer Symptombesserung und Patientenzufriedenheit scheint nicht ausschließlich anhand von Laborparametern möglich zu sein. Der modifizierte SF-36-Fragebogen hat sich zur Befindlichkeits- Evaluation bei Erstoperierten pHPT Patienten als tauglich erwiesen und wurde in der Arbeitsgruppe Hasse bereits

im Rahmen von follow up- Untersuchungen nach pHPT- Erstoperation eingesetzt (Burney et al., 1996; Hasse et al., 2000).

Die hier diskutierte Studie ist die erste, die mittels SF-36- Evaluation patientenorientiert die Effekte der Reoperation bei pHPT untersucht.

Damit reiht sich die Studie in die o.g. Untersuchungen von Burney und Mitarbeitern ein, deren weitergefaßtes Ziel es war, Screening- Methoden zu etablieren, die das Ausmaß der Erkrankung bei asymptomatischen Patienten feststellen lassen. Ziel war auch, diese Methode zur Verlaufsbeobachtung der Erkrankung bei operierten, sowohl als auch nicht operierten pHPT Patienten einsetzen zu können und vor allem Vorhersagen über den zu erwartenden Benefit durch die operative Behandlung treffen zu können (Burney et al., 1996).

Gerade in bezug auf pHPT- Reoperationen, wie von uns untersucht, die mit höherer Morbidität verbunden sind, wäre eine solche Vorhersagemöglichkeit zur Abwägung der Operationsindikation besonders wertvoll.

6.2 Die Nachuntersuchung

Um eine eventuelle Diskrepanz zwischen dem erwarteten und dem erreichten Patienten- Benefit zu untersuchen, wurde ein Kollektiv von 50 Patienten, die innerhalb eines Untersuchungszeitraums von 10 Jahren im Universitätsklinikum der Philipps- Universität Marburg einem Reeingriff bei persistierendem oder rezidivierendem primärem Hyperparathyreoidismus unterzogen worden waren, nachuntersucht.

6.2.1 Merkmale des Kollektivs

Der Altersdurchschnitt unseres Patientengutes mit einem Gesamtmittelwert von 54,7 Jahren ($\pm 12,3$), im Alter zwischen 20 und 82 Jahren, liegt in ähnlichem Bereich wie der vergleichbarer Studien, wie etwa von Buhr und Mitarbeitern, bei

der das Durchschnittsalter der Reoperationspatienten zwischen 32 und 84 Jahren bei $60,2 \pm 12,8$ lag (Buhr et al., 1992).

In unserem Kollektiv entspricht die Geschlechtsverteilung der, die in der Literatur üblicherweise bei pHPT zu finden ist (Christensson et al., 1976; Walgenbach et al., 1996). Es zeigt sich ein Verhältnis Frauen gegenüber Männern von 1,6 bis 7 weiblichen gegenüber einem männlichen Patienten.

Tab. 42: Geschlechtsverteilung bei pHPT Patienten

	Patienten	Frauen	Männer	Verhältnis
Duh et al., 1986	141	87	54	1,6:1
Grant et al., 1988	178	149	63	2,4:1
Walgenbach et al., 1996	231	159	72	2,2:1

Geschlechtsverteilung unter reoperierten pHPT Patienten

Granberg et al., 1982	53	33	20	1,7:1
Dotzenrath et al., 1994	32	28	4	7:1
eigenes Patientengut	50	32	18	1,8:1

Das Geschlechterverhältnis stimmt bei ähnlicher Kollektivgröße reoperierter Patienten mit dem Granberg's und Mitarbeitern überein (siehe Tab. 42, „Geschlechtsverteilung bei pHPT- Patienten“).

Unter den zur Nachuntersuchung bei uns erschienenen Patienten ist dieses Verhältnis mit 5,5:1 noch stärker in Richtung weiblicher Patienten verschoben, was unter anderem damit zusammenhängt, daß bereits doppelt so viele männliche (2 von 18 = 11,1%) im Verhältnis zu den weiblichen Patienten (1 von 32 = 3,1%) verstorben waren.

Bemerkt werden kann, daß 92,9% der Männer (13 von 14 erreichten, bzw. lebenden) erschienen waren und 65,5% der Frauen (19 von 29 möglichen). Die übrigen 10 Frauen gaben telefonisch Auskunft, und auch von dem verbleibenden männlichen Patienten liegen sämtliche

Fragebogeninformationen vor. Die Gesamt- follow up- Rate mittels SF-36-Evaluation liegt bei 88% (43 von 50), wobei 3 der 50 Patienten in der Zwischenzeit verstorben waren. Die unterschiedliche Teilnahme mag auch am fortgeschritteneren Alter der nicht erschienenen Patienten liegen. Der Altersmedian bei der Nachuntersuchung liegt in der Gruppe der nachuntersuchten Patienten bei 58 Jahren, in der Gruppe der nicht zur Nachuntersuchung erschienen aber telefonisch interviewten, bei 64 Jahren. Dies legt nahe anzunehmen, daß ein Grund für das Nichterscheinen, das durchschnittlich höhere Alter dieser Patienten war.

Interessant in diesem Zusammenhang ist auch die Feststellung von Palmer und Mitarbeitern, daß Patienten, die unter 70 Jahren alt sind, von der Wiederherstellung der Normokalzämie stärker profitieren, wohingegen bei über 70 jährigen die Korrektur der Hyperkalzämie keinen meßbaren Einfluß mehr auf die Lebenserwartung hat (Palmer et al., 1987). Da fraglich erscheint, ob Patienten oberhalb dieser Altersgrenze bei milder Hyperkalzämie überhaupt von dem Eingriff profitieren, sollte Zurückhaltung bei der Indikationsstellung zur Operation geübt werden. Dennoch argumentieren Irvin und Carneiro, daß bei gegebener Indikation, nach sorgfältiger Lokalisationsdiagnostik und unter Einsatz von intraoperativem PTH- Assay eine Parathyreoidektomie auch für geriatrische (75 oder älter) Patienten eine sichere und effektive Therapiemöglichkeit darstellt (Irvin et al., 2001). Diese zum Teil widersprüchlichen Untersuchungen geben Anlaß, die Therapiewahl individueller dem Patientenprofil anzupassen und rechtfertigen die vorliegende Untersuchung, die Lebensqualitätsverbesserung zu untersuchen.

6.2.2 Symptome und Laborbefunde

Um den Zusammenhang zwischen Laborbefunden und Symptomatik zu untersuchen, wurden die Patienten abhängig von ihrem Kalziumspiegel bei der Nachuntersuchung in drei Gruppen unterteilt: solche mit stark erhöhtem, solche mit mäßig erhöhtem und mit normwertigem Kalziumspiegel. Für jede dieser Gruppen wurde der Anteil derer angegeben, die symptomatisch waren.

Tab. 43: Symptomatik bei unterschiedlichem Kalziumspiegel

stark erhöhte Kalziumwerte	37,5% der Patienten symptomatisch
kaum erhöhte Kalziumwerte	46,2%
Kalziumwert im Referenzbereich	40%
Parathormonspiegel oberhalb des Referenzbereichs	30% symptomatisch

Lediglich in bezug auf mentale Symptome waren Patienten mit höheren Werten von Kalzium und/ oder Parathormon stärker symptomatisch. Bei stark erhöhtem Parathormon waren Symptome allgemeiner Schwäche deutlicher beklagt worden. Diese Gegenüberstellung zeigt demnach keinen linearen Zusammenhang zwischen Laborparametern und Symptomen. Unsere Beobachtungen stimmen in diesem Punkt mit denen der vorhergehend zitierten Studie von Burney und Mitarbeitern überein. Dort war allerdings kein Unterschied in bezug auf mentale Symptome bei Patienten mit hohem oder niedrigem Kalziumspiegel zu erkennen, was Anlaß zu der Annahme ist, daß es sich bei uns eher um eine zufällige Beobachtung handelt (Signifikanz nicht gesichert durch geringe Fallzahlen) (Burney et al., 1999).

6.2.3 Zufriedene und unzufriedene Patienten

Auffiel, daß alle 4 Patienten, die sich bei der Befragung unzufrieden äußerten, zur Untersuchung persönlich erschienen waren.

Betrachtet man geheilte und durch die Reoperation nicht geheilte Patienten bezüglich ihrer Teilnahme an der Nachuntersuchung, so nahmen von 33 Geheilten 24 aktiv teil (72,7%). Von den 10 nicht geheilten Patienten erschienen 8 (80%) zur Nachuntersuchung. Die Vermutung, eher die nicht geheilten Patienten nutzten aufgrund stärkeren Leidensdrucks eine Möglichkeit der Wiedervorstellung, liegt nahe. Die Bereitschaft, zur Nachuntersuchung zu erscheinen, kann auch abhängig davon gewesen sein, wie weit entfernt von

Marburg die Patienten lebten, wie leicht sie es verkehrstechnisch und finanziell ermöglichen konnten oder, wie bereits erwähnt, ob sie von fortgeschrittenem Alter in ihrer Mobilität eingeschränkt waren. Beispielsweise lebten nur 16 Patienten in Hessen, davon 2 in Marburg. Ein weiterer Gesichtspunkt scheint auf unser Kollektiv nicht zuzutreffen, daß Frauen eine größere Bereitschaft zeigen, einen Arzt zu konsultieren (Weinberg et al., 1980).

Es muß eingeräumt werden, daß unser Patientenkollektiv recht klein und somit die Fallzahl gering ist. Dies betrifft vor allem die kleine Gruppe der nicht geheilten Patienten bei der Gegenüberstellung mit den geheilten Patienten. Hauptursache ist die Tatsache, daß innerhalb von 10 Jahren, selbst an diesem ausgewiesenen Zentrum, nur 50 Patienten bei persistierendem/ rekurrentem pHPT reoperiert wurden und in die Studie aufgenommen werden konnten. Davon waren bereits 3 verstorben, was aufgrund der zum Teil langen Intervalle zwischen Operation und Nachuntersuchung und dem Umstand, daß die Erkrankung grundsätzlich das mittlere und höhere Lebensalter betrifft, nicht verwundert. Zudem können sich Langzeitfolgeschäden des pHPT lebensverkürzend auswirken.

6.2.4 Verlauf der Laborparameter

Es bestätigt sich in unserem Studienkollektiv, daß die allgemein anerkannten und angewandten Methoden zur Diagnostik des pHPT bezüglich der Laborparameter, vor allem die Bestimmung des Gesamtkalziums im Serum und des Parathormons intakt, zuverlässig die Diagnose der Erkrankung erlauben (Blind et al., 1987; Ziegler, 1991).

Präoperativ lagen in unserem Patientengut die medianen Kalziumspiegel mit 3,0mmol/l deutlich oberhalb des Referenzbereichs von 2,1 - 2,6mmol/l. Bei Erstoperationen sind die Kalziumspiegel geringfügiger erhöht, da heutzutage die Erkrankung frühzeitig erkannt werden kann. Jedoch bis zum Zeitpunkt einer Reoperation bestehen die erhöhten Serumblutwerte wesentlich länger, jedenfalls im Falle der Persistenz des Hyperparathyreoidismus. Persistierender

Hyperparathyreoidismus ist wesentlich häufiger als rezidivierender pHPT (Frilling et al., 2001).

Postoperativ und bei der späteren follow up- Untersuchung lagen die Serumkalziumwerte mit einem Median von 2,4mmol/l innerhalb des Referenzbereichs von 2,1 - 2,6mmol/l, die des ionisierten Kalziums lagen mit 1,3mmol/l (Referenzbereich 1,15 - 1,30mmol/l) bei der Nachuntersuchung im oberen Referenzbereich. Gerade im perioperativen Verlauf kann es durch Dilutionsphänomene infolge von Infusionen und Flüssigkeitsverschiebungen zu einem relativen Abfall des Albuminspiegels im Serum und dadurch zu verminderter Kalziumbindungskapazität mit postoperativem Kalziumspiegelabfall kommen (Falk et al., 1988). Die Konzentration des ionisierten Kalziums scheint sogar der eigentliche physiologische Stimulus der Parathormonfreisetzung zu sein, fanden Akerström und Mayer (Mayer et al., 1979; Akerström et al., 1991). Da ionisiertes Kalzium nicht durch Bindung an Bluteiweiß Meßungenauigkeiten unterworfen ist, ist es dem Serumgesamkalzium als der repräsentativere Wert vorzuziehen. Meßwerte des ionisierten Kalziums sind allerdings bei unserem Patientengut nur einmalig bei der Nachuntersuchung erhoben worden, da dieser Wert zum Zeitpunkt der Operation nicht bestimmt wurde. Ein Vergleich dieser Werte präoperativ zu postoperativ und zur Nachuntersuchung kann daher nicht vorgenommen werden. Wohl kann aber geheilt mit nicht geheilt verglichen werden, wobei sich ionisiertes Kalzium bei den Geheilten auf einen Mittelwert von 1,24mmol/l normalisiert hatte, bei den nicht geheilten Patienten lag es mit 1,43mmol/l immernoch deutlich oberhalb des Referenzbereichs.

Der Chloridwert blieb unverändert mit im Median 104,0mmol/l bei der Nachuntersuchung. Der Phosphatspiegel fiel parallel dazu von einem postoperativen Median von 1,2 auf 1,0mmol/l. Der Abfall der Alkalischen Phosphatase von im Median 134,0 präoperativ auf einen postoperativen Median von 123,0U/l zeigte sich bei den Werten der Nachuntersuchung noch deutlicher. Durch den größeren zeitlichen Abstand der Reoperation zur Nachuntersuchung konnte sich die Tendenz der Werte noch stärker ausprägen und dokumentiert, wie der Knochenumbauprozeß wieder in ein normales Balance- Stadium zurückging. Der Median der Alkalischen Phosphatase war

auf 94,5U/l abgefallenen. Der Kreatininspiegel blieb im Median bei 1,1mg/dl seit der Reoperation im Patientengut stabil.

Methodisch mangelhaft war die Spontanurinuntersuchung, da das Ergebnis je nach Flüssigkeitsaufnahme stark konzentrationsabhängig ist. Eine Sammelurinuntersuchung wäre adaequater gewesen, war jedoch unter den ambulanten Bedingungen weit angereicherter Patienten nicht durchführbar. Die Kalziumkonzentration lag zwischen 0,6 und 9,9mmol/l, im Median bei 4,0mmol/l. Damit liegt der Median innerhalb des Referenzbereichs, der zwischen 2,3 und 6,7mmol/l beträgt.

Die zweite Säule der laborchemischen Diagnostik des pHPT stellt die Bestimmung des Parathormons intakt dar. Unter unseren Studienpatienten wurden präoperativ Werte zwischen 44,0 und 1695,0pg/ml angetroffen, im Median 146,0pg/ml (Referenzbereich 15,0 - 70,0pg/ml). Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung betrug der Median nur noch 33,5pg/ml und lag damit innerhalb des Referenzbereichs. Deutlicher werden diese Zahlen, wenn sie für die durch die Reoperation geheilten und die nicht geheilten Patienten getrennt betrachtet werden. Die Spiegel des Parathormons intakt lagen bei der Nachuntersuchung bei den Geheilten im Median bei 29,0pg/ml, bei den nicht geheilten Patienten dagegen bei 109,0pg/ml, demnach noch eindeutig erhöht.

Bei den zufriedenen Patienten lag zwischen präoperativem Parathormon und dem bei der Nachuntersuchung bestimmten Wert eine Differenz von -15,0pg/ml im Median, bei den unzufriedenen Patienten von nur -86,5pg/ml.

Betrachtet man die prä- und postoperativen Laborparameter der 50 reoperierten Patienten im Vergleich zu den entsprechenden Werten der Gruppe der 32 nachuntersuchten Patienten, so findet sich kaum ein Unterschied, was erlaubt anzunehmen, daß die nachuntersuchte Patientengruppe repräsentativ für die gesamten 50 Patienten ist.

6.3 Operative Therapie

6.3.1 Indikation und operative Anamnese

Der große Vorteil der chirurgischen Behandlung des pHPT besteht darin, daß bei recht geringer Invasivität und dadurch geringer Belastung des Patienten, jedenfalls beim Ersteingriff und der Mehrzahl der Reeingriffe, bei der großen Mehrheit der Fälle die Hormonüberaktivität beseitigt werden kann und die Folgeerkrankungen sistieren. Es kann durch Heilung des Hyperkalzämiesyndroms von einer Restitutio ad integrum ausgegangen werden, mit der Einschränkung, daß eine kalzifizierende Pankreatitis oder Nephrokalzinose dennoch einen sich verselbständigenden progredienten Verlauf nehmen können.

Die Operations- Vorgeschichte unseres Patientengutes reflektiert die manifeste Symptomatik. 32,7% der 50 Patienten hatten sich schon einer Nierenoperation unterziehen müssen, 10,4% einer Cholezystectomie, 6,3% einer Magenoperation und 2,1% einem Pankreaseingriff. Wird die Nephrolithiasis suffizient behandelt, ist Heilung dieser Symptome prinzipiell möglich. Auch bezüglich Skelettbeteiligung und funktionellen Magen- Darm- Beschwerden kann Beschwerdefreiheit eintreten. Diese Tatsache spricht für die operative Therapie des pHPT auch bei asymptomatischen Patienten mit eindeutigem Hyperparathyreoidismus entsprechend den Kriterien der Konsensus- Konferenz des National Institute of Health (Consensus Development Conference Panel, 1991). Im Gegensatz zur Indikation zur Erstoperation kann die Indikation zu einer Reoperation bei persistierendem oder rekurrentem pHPT, die häufig invasiver ist als die Erstoperation, mit höherer Morbidität belastet ist und weniger wahrscheinlich zum gewünschten Erfolg führt, nicht so pauschal getroffen werden, wie im Folgenden noch ausführlicher diskutiert werden soll.

6.3.2 Heilungsrate

Die Erfolgsquote der operativen Therapie des pHPT ist beim Ersteingriff mit 97,8% - 98,6% im Uniklinikum Marburg, wie zu erwarten, günstiger als beim Reeingriff mit 90,6% (Funke et al., 1997; Hasse et al., 2000). In größeren Beobachtungszeiträumen gelang die Wiederherstellung der Normokalzämie durch die Reoperation in unserem Zentrum in bis zu 97% (Rothmund et al., 1999). Im Literaturvergleich liegt die Erfolgsrate der Reoperation bei pHPT leicht darunter bei 82 - 95% (Järrhult et al., 1993; Shen et al., 1996). Die Heilungsrate durch die Reoperation in unserem Studienkollektiv lag bei 88% (44 von 50) frühpostoperativ. Die Blutuntersuchung im Rahmen der Nachuntersuchung ergab 24 geheilte gegenüber 8 nicht geheilten Patienten (75%). Zuzüglich der telefonisch evaluierten Patienten zeigte sich ein Verhältnis von 33 geheilten zu 10 nicht geheilten Patienten (76,7%). Im Falle einer nachuntersuchten Patientin zeigte sich, daß frühpostoperativ Normokalzämie eingetreten war, bei der Nachuntersuchung aber ein rekurrenter HPT vorzuliegen schien (siehe 5.5.4.1: „Kasuistik Recurrensparese“).

Bei einer kürzlich durchgeführten Untersuchung, waren unter 622 Patienten, die sich zu einem Eingriff bei pHPT in unserem Zentrum vorstellten, bereits 75 Patienten (12,1%) einem Ersteingriff, meist in einem anderen Krankenhaus, unterzogen worden (Hasse et al., 2002). Sechs der 50 (12%) reoperierten Patienten unseres Nachuntersuchungskollektivs hatten ihren Ersteingriff in unserem Zentrum, 44 (88%) waren auswärts voroperiert worden. Die Reoperationspatienten an anderen großen Zentren setzen sich aus dem gleichen Verhältnis von außerhalb dieser Zentren voroperierter Patienten und „eigener Patienten“ zusammen, wie z.B. die Arbeitsgruppe von Shen und Mitarbeitern dokumentiert. Dort waren 89% (91 von 102 Patienten) an anderen Krankenhäusern voroperiert worden (Shen et al., 1996).

6.3.3 Persistierender und rezidivierender pHPT

Persistierender Hyperparathyreoidismus ist mit 3,7-5% wesentlich häufiger als rezidivierender pHPT mit 0,4 - 1,3% (Frilling et al., 2001).

In unserem Patientengut findet sich dem entsprechend fast fünfmal so häufig Persistenz gegenüber Rekurrenz: 39 von 47 Reoperierten (83%) zeigten persistierenden und 8 von 47 (17%) reoperierte Patienten rekurrenten pHPT. Brennan und Mitarbeiter fanden eine sehr ähnliche prozentuale Verteilung unter 175 Patienten: Persistenz in 87,4% (153 Patienten) und rekurrenter Hyperparathyreoidismus in 12,6% (22 Patienten) (Brennan et al., 1985). Dies bestätigt unsere Beobachtungen. Im Gegensatz dazu fanden Fraker und Mitarbeiter ein im Vergleich umgekehrtes Verhältnis von Persistenz in 36,4% (4 von 11 Patienten) und Rekurrenz in 63,6 % (7 von 11 Patienten) in einem Kollektiv von 108 Reoperationspatienten (11 Patienten = 9,8%). Womöglich liegt dem eine bessere Erstoperations- Heilungsrate, auch an kleineren auswärtigen Zentren zugrunde oder stärkere Zentralisierung an ausgewiesenen Zentren schon für den Ersteingriff bei pHPT. Weitere 4 Patienten dieses Kollektivs zeigten ein NSD- Karzinom mit Rekurrenz in 100% der Fälle in einem Intervall von wenigen Monaten bis zu 16 Jahren (Fraker et al., 1991).

6.3.4 Ursachen der Reoperationen

Betrachtet man die Gründe für die Reoperation in unserem Kollektiv, so erfolgte die große Mehrzahl von 83% der Operationen aufgrund von Persistenz des Hyperparathyreoidismus. Bei vielen unserer Patienten erfolgte die Reoperation bei persistierendem pHPT unmittelbar im Anschluß an die Erstoperation. Dazu wurden die Patienten innerhalb einer Woche nach der Erstoperation aus dem vorher behandelnden Krankenhaus in unser Zentrum zur Reoperation verlegt. Patientenaussagen und Krankenaktenbefunde weisen darauf hin, daß die Operation weniger erfolgreich an den überweisenden kleineren Zentren durchgeführt wurde, wo weniger Erfahrung durch die seltenere Durchführung des Eingriffs besteht. Die Erfahrung des Chirurgen und wie zielsicher die

Operation verlief, zeigt sich zum Beispiel am Operationsbericht der Erstoperation, etwa an der Anzahl und Art der Schnellschnitte und der Identifikation der NSD und NSD- Tumoren. Gerade vor Reeingriffen ist der Chirurg auf die Dokumentation der Erstoperation im Operationsbericht sowie den histologischen Befund des entnommenen Gewebes angewiesen. Weitere notwendige Voraussetzung für das Gelingen des Reeingriffs ist die Bestätigung der vor der Erstoperation gestellten Diagnose eines pHPT und eine möglichst zuverlässige Lokalisationsdiagnostik durch einen erfahrenen Radiologen. Auch eine Stimmbandspiegelung, um eine schon vorbestehende Schädigung des Nervus laryngeus recurrens zu dokumentieren, sollte prä-reoperativ immer vorgenommen werden (Rothmund et al., 1990). Erstoperationen, vor allem aber Reeingriffe, erfordern viel Erfahrung, Kenntnis und Sorgfalt seitens des Operateurs, um das Operationsziel nebenwirkungsarm erreichen zu können. Deshalb sollten diese Operationen ausschließlich an Zentren durchgeführt werden, die sich intensiv mit der operativen Behandlung des pHPT befassen (Rothmund et al., 1999). Auch Proye und Wang zählen Gründe auf für das Scheitern der Erstoperation: mangelnder Erfahrungsstand des Chirurgen, ektopische oder überzählige Drüsen, eine Mehrdrüsenhyperplasie oder echte Rekurrenz (Wang, 1977; Proye, 2001). Ebenso nennen Frilling und Mitarbeiter sowie Wells und Mitarbeiter ein übersehenes Adenom, inkomplette Resektion bei Mehrdrüsenerkrankung und seltene Lagevarianten als Gründe für mißlungene Ersteingriffe (Frilling et al., 2001; Wells et al., 2001). Unter 89 Reoperationen (bei 862 Erstoperationen) in den Niederlanden war mangelnde Erfahrung in 37 Fällen (42%) der Grund für das Mißlingen der Erstoperation, Mehrdrüsenerkrankung in 43,8% und Lagevarianten in 40,5% (Bruining et al., 1987).

In einer ähnlich dimensionierten Untersuchung, wie der unseren, wurden in Frankreich die Krankenakten von 38 zwischen 12/1965 und 04/1997 reoperierten Patienten durchgesehen. Eine Nachuntersuchung war allerdings nicht erfolgt. In diesem Zeitraum waren 1448 Patienten bei pHPT erstoperiert worden, die Reoperationsquote der Patienten des Zentrums lag bei 1,5% (22 Patienten). 16 Patienten wurden von außerhalb zur Reoperation überwiesen. Durch den geringeren Anteil an auswärtig voroperierten Patienten lag der Anteil

der Reeingriffe, bei denen die NSD bei der Erstoperation in normaler Position übersehen worden war, bei nur 19% (Mariette et al., 1998). Dies stellt den Kontrast zwischen Erstoperationen an einem ausgewiesenen Zentrum und an kleineren Zentren heraus, bei denen das Krankheitsbild seltener als 10 Mal im Jahr behandelt wird und mit Erfolgsraten von nur 60 - 70% gegenüber 97% gerechnet werden muß (Rothmund et al., 1999; Spelsberg et al., 1999).

Da 88% der Patienten unseres Kollektivs auswärtig voroperiert worden waren, erklärt sich, daß bei der Reoperation an unserem Zentrum die meisten NSD in anatomisch typischer Position oder zumindest an bekannten und vorbeschriebenen atypischen Lokalisationsorten aufgefunden wurden, so daß der Eingriff in 60% der Fälle allein durch Kocherschen Kragenschnitt erfolgreich durchgeführt werden konnte. Wells gibt sogar an, in 90% der Fälle sei eine abnormal gelegene NSD beim Reeingriff durch eine Halsinzision zu erreichen gewesen (Wells et al., 2001). Daß in 71,4% unserer Reoperationen ein solitäres NSD- Adenom vorlag, spricht ebenso für mangelnde Erfahrung mit dieser Operation an nicht derart spezialisierten Zentren, an denen die Erstoperation durchgeführt worden war. Unter den im eigenen Zentrum erstoperierten Patienten war(en) in keinem der dokumentierten Fälle die vergrößerte(n) NSD an anatomisch normaler Position aufgefunden worden. Die dystopen Fundorte befanden sich in 2 Fällen in der Schilddrüse, einmal im Thymus bei gleichzeitigem Doppeladenom, und waren in einem Fall nur durch Sternotomie zu erreichen.

Indiz für Persistenz der Hyperkalzämie nach mißglückter Erstoperation ist auch, daß 27,6% unserer Patienten schon nach einem Zeitraum von weniger als 3 Wochen für die Reoperation überwiesen wurden. Ideal ist dabei, den Reeingriff innerhalb von 3 - 5 Tagen auf die Erstoperation folgend vorzunehmen (Rothmund et al., 1999). Insgesamt wurden 58,6% unserer Patienten innerhalb des ersten Jahres, bemessen vom Tag der Erst- oder der letzten vorausgegangenen Reoperation, reoperiert. Der Median für alle 50 Patienten lag bei 1 Jahr.

Wie erwähnt, ist ein weiterer wichtiger Grund für das Scheitern der Erstoperation das Übersehen einer Mehrdrüsenerkrankung. Die Tatsache, daß bei Reoperationen solitäre Adenome seltener sind und Hyperplasien mehrerer

Drüsen häufiger, ist dadurch bedingt, daß bei Erstoperationen häufig nach Auffinden und Entnahme einer vergrößerten NSD die Operation beendet wird, ohne daß alle NSD dargestellt werden.

Beim Ersteingriff sind nur in 2,8% der Fälle (46 unter 1634 Patienten) multiple Adenome zu erwarten (Spelsberg et al., 1999). Ein vermeintlich solitäres Adenom kann auch vom Pathologen oft nicht sicher von einer Hyperplasie unterschieden werden, kann sich dann aber im Verlauf als eine von mehreren hyperplastisch veränderten Nebenschilddrüsen herausstellen. Bei Reoperationen sind multiple Adenome demzufolge häufiger (in 37%) anzutreffen, wie die Studie von Brennan und Mitarbeitern belegt (Brennan et al., 1985).

In unserem Kollektiv lag dieser Anteil mit 28,6% Mehrdrüsenerkrankungen im vergleichbaren Bereich. Im Einzelnen: in 7 von 42 dokumentierten Fällen lag ein Doppelherd vor (16,7%), 1 Mal drei (2,4%) und 4 Mal vier (9,5%) hyperplastische NSD, weshalb immer alle NSD identifiziert werden sollten. Dies kann aufgrund von Narbenbildung und Adhäsionen in Folge des Ersteingriffes oder nach einer Voroperation im Halsbereich, meist an der Schilddrüse, erschwert sein.

In unserem Kollektiv war in 44 Fällen, entsprechend 89,8%, bereits die Schilddrüse teilreseziert oder in die Operation einbezogen worden. Im Verlauf der Reoperation wurde bei 42% unserer Patienten eine simultane Thymektomie vorgenommen, und wiederum bei 30% wurde die Schilddrüse exploriert (erneut oder erstmals), bzw. teilreseziert. Dabei lagen nur 2 NSD (6,1%) tatsächlich in der Schilddrüse, und 4 NSD wurden im Thymus vorgefunden (12,1%).

Die Thymusdrüse und das vordere Mediastinum sind die häufigsten dystopen Lokalisationsorte von NSD-Gewebe. Jaskowiak und Mitarbeiter fanden unter 288 Patienten mit persistierendem oder rezidivierendem pHPT 215 abnormal gelegenen NSD Adenome. Dort lag, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, in 18% das Adenom in der Thymusdrüse und dem vorderem Mediastinum, in der Schilddrüse in 10% und der größte Anteil von 27% in der tracheo-ösophagealen Falte (Jaskowiak et al., 1996). In unserem Kollektiv wurde die NSD in 4 Fällen (8%) im vorderen Mediastinum vorgefunden, in weiteren 4

Fällen (8%) im hinteren Mediastinum, ebenfalls in 4 Fällen (8%) in der Thymusdrüse, in 2 Fällen (4%) in der Schilddrüse und in 9 Fällen (18%) in der tracheo-ösophagealen Falte, neben orthotopen Fundorten.

Die Sternotomie- Rate bei uns betrug 32% (16 Fälle). Sternotomien wurden in einer vergleichbaren Studie, die 102 Reoperationen umfaßte, in 9% durchgeführt (Shen et al., 1996).

Vergrößerte NSD sind in der Regel leichter zu finden und sollten im Ganzen entfernt werden. Wurde ein Adenom gefunden und weitere NSD erschienen normal, sollte nicht das Auffinden der letzten NSD erzwungen werden, da dadurch der Nervus laryngeus recurrens gefährdet würde und die Blutversorgung normaler NSD leicht zerstört werden könnte. Auch mit Biopsien ist man wegen Verletzungsgefahr gesund erscheinender NSD vorsichtig, da dadurch das Risiko für Hypoparathyreoidismus steigt (Oertli et al., 1995; Spelsberg et al., 1999).

6.3.5 Morbidität

Bei den hier untersuchten Patienten wurde in 6 Fällen eine intraoperative Replantation von NSD- Gewebe und in 5 Fällen eine spätere Retransplantation von autologem kältekonserviertem NSD- Gewebe durchgeführt, wobei bei einem Patienten beides erforderlich war, um langfristige Normokalzämie herzustellen. Von diesen 6 Patienten, die eine intraoperative Autotransplantation erhalten hatten, waren bei der Nachuntersuchung 3 normo- und jeweils einer hypo- und hyperkalzämisch. Bei einem weiteren liegen keine Nachuntersuchungsbefunde vor. Alle 5 Patienten nach Autotransplantation von kryokonservierten NSD wurden nachuntersucht und zeigten ebenfalls 3 normokalzämische, einen hypo- und einen hyperkalzämischen Status. Auch unsere Untersuchung bestätigt, daß es sich dabei um sichere und effiziente Verfahren zur Behandlung permanenter Hypokalzämie handelt, was von anderen Studiengruppen bestätigt wird (Wagner et al., 1990).

In bezug auf postoperativen Hypoparathyreoidismus muß zwischen passagerem und permanentem Hypoparathyreoidismus unterschieden werden,

wobei die Definition sich im Beobachtungszeitraum unterscheidet. Zumeist wird unter permanenter Unterfunktion der NSD, eine mehr als 6 monatig bestehende Hypokalzämie verstanden (Parfitt, 1967; Schmaus et al., 1981). Es gibt allerdings auch Autoren, die nach drei Monaten von einem permanenten Hypoparathyreoidismus ausgehen (Sachinder et al., 1976). Andere dagegen gehen erst bei Bestehen von länger als einem Jahr von einem permanenten Hypoparathyreoidismus aus (Wade et al., 1965; Rasmus, 1984). In unserer Studie legten wir für die Bewertung des Hypoparathyreoidismus einen Zeitraum von 6 Monaten zugrunde.

Der Zeitabstand der Nachuntersuchung von der Reoperation betrug im Median 4 Jahre und 8 Monate. Andere Arbeitsgruppen, wie z.B. Chan und Mitarbeiter, haben die Nachuntersuchung bereits nach einem mittleren follow up- Zeitraum von 20 Monaten durchgeführt (Chan et al., 1995).

Nach einem stationären Aufenthalt von 13 Tagen (Median) in unserem Zentrum wurden 18 Patienten (36%) mit Kalziumsubstitutionstherapie entlassen. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren nur noch 14% (6 der 43) der Patienten hypokalzämisch.

In einer vergleichbaren Studie, die die Morbidität infolge von Halseingriffen bei pHPT untersucht, wurde gehäuft permanenter Hypoparathyreoidismus bei simultaner erneuter Schilddrüsenresektion im Rahmen der Reoperation beobachtet. In diesem Zusammenhang kam es in 28,6% (2 von 7) zu einem persistenten Hyperparathyreoidismus und in Fällen, bei denen unter diesen Umständen weniger als 4 NSD identifiziert werden konnten, kam es sogar in 50% (2 von 4) zu permanentem Hypoparathyreoidismus. Ebenfalls zu passagerer Schädigung des Nervus laryngeus recurrens kam es im gleichen Kollektiv bei 2 von 7 Fällen (28,6%) (Walgenbach et al., 1996).

Zur Schädigung des Nervus laryngeus recurrens kann es vor allem kommen, wenn der Tumor mit dem Nerven „verbacken“ ist, wobei die Lagebeziehung zum Nervus recurrens häufig ist, da NSD-Tumoren am häufigsten an der Kreuzungsstelle der Arteria thyroidea inferior mit dem Nervus recurrens liegen (Rothmund, 1991). Durch Verwachsungen nach vorausgegangenem Halseingriff und, wie erwähnt, im Rahmen einer simultan durchgeführten

Schilddrüsenresektion kann es zu einer Schädigung des Nervus laryngeus recurrens kommen. Moley und Mitarbeiter führten eine Studie durch, die sich mit der Preservation des Nervus laryngeus recurrens bei Hals-Reeingriffen beschäftigt. 17,4% der Patienten hatten vorübergehende Heiserkeit, die sämtlich nach einem Monat verschwunden war (Moley et al., 1999). In diesem Zusammenhang wird erwähnt, daß bei primären NSD- und Schilddrüseneingriffen nur 0 - 3% permanente Recurrensparesen zu erwarten sind, bei Reoperationen hingegen, aus obengenannten Gründen, jedoch in 1 - 12% der Fälle (Jarhult et al., 1993; Doherty et al., 1994; Jaskowiak et al., 1996; Shen et al., 1996; Cheun et al., 1998). In Einzelfällen liegt die Rate für Reeingriffe sogar darüber (Walgenbach et al., 1996).

Lediglich eine der permanenten Recurrensparesen in unserem Studienkollektiv kann sicher mit dem in unserer Abteilung durchgeführten Reingriff in Verbindung gebracht werden, da ausgeschlossen werden konnte, daß die Schädigung von vorausgegangener Chirurgie herrührte. Wahrscheinlich sind aber 3 Paresen (6%) durch die Reoperation hervorgerufen worden, wobei die Dokumentation lückenhaft ist.

Die übrigen der 26% unseres Kollektivs mit einem paretischen Stimmband rühren am ehesten von vorausgegangenen Halseingriffen her, u.a. auch von den in 89,8% vorangegangenen Schilddrüsenoperationen. Eine Untersuchung von Bablik und Mitarbeitern zeigte, daß selbst bei Patienten, die nicht im Halsbereich voroperiert worden waren, in 1,4% eine Recurrensparese bestand (Bablik et al., 1973). Dieser Befund kann bei der präoperativen Kehlkopfspiegelung verwirren. Andererseits kann es auch bei postoperativem Stimmlippenstillstand infolge einer Beeinträchtigung des Nerven durch die Operation bei etwa 30 - 50% der Patienten innerhalb von 6 Monaten zu einer Rückbildung der Schädigung kommen (Pimpl et al., 1982). Auch von Patienten unseres Kollektivs wurde dieses berichtet.

Wundheilungsstörungen waren in einem Fall (2%) aufgetreten. Die Mortalität in unserem Kollektiv lag bei 0%, wie in den meisten Studien (VanHeerden et al., 1991; Funke et al., 1997).

Bezüglich der präoperativen Lokalisationsdiagnostik ist kritisch anzumerken, daß die Sonographie deutlich von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist. Der erfahrene Untersucher hat in der medizinischen Abteilung unseres Krankenhauses in 48% den NSD- Tumor richtig lokalisiert, wobei allerdings die Mehrzahl der Fälle nicht erfaßt sind. ^{99m}Tc SestaMIBI-Szintigraphie führte in 43% zu korrekter Lokalisation, CT in 38%, MRT in 30%, 201 TI/TC-Subtraktionsszintigraphie in 32%, Angiographie in 17% und selektives Halsvenen- Sampling in 20%, wobei die jeweiligen Verfahren, vor allem die beiden letzteren, nur bei einer geringen Anzahl von Patienten durchgeführt wurden.

Andere Autoren geben ebenfalls die Sensitivität präoperativer lokalisationsdiagnostischer Verfahren zwischen 44 - 57% an (Buhr et al., 1992; Shen et al., 1996). In der groß angelegten Studie von Jaskowiak und Mitarbeitern lag die richtig-positive Identifikation von NSD- Lokalisationsorten vor einer Reoperation bei: Halsvenen-Sampling 76%, Angiogramm 59%, CT 52%, MRT 48%, Ultraschall 48% und Technetium-thallium 42% (Jaskowiak et al., 1996). Sehr ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie von Mariette und Mitarbeitern vorgefunden: 50% Sensitivität von Ultraschall, Technetium-thallium 22%, Sestamibi 69%, CT 16%, MRT 29% und Angiographie 20% (Mariette et al., 1998).

Folgende Lokalisationsverfahren in Kombination führen zu einer Gesamtsensitivität von 88-90%: Ultraschall, MRT, Sestamibi subtractions scans, ^{123}I -Pertechnetat. Bei unbefriedigendem Ergebnis sollte selektives Venen-Sampling durchgeführt werden, das zusammen mit MRI und Sestamibi-Szintigraphie positive Ergebnisse in ca 95% der Fälle liefert (Shen et al., 1996; Mundschenk et al., 1999).

Präoperative Lokalisationsdiagnostik kann zu besserer Effizienz der Operationsabläufe beitragen, indem bei der vergrößerten Nebenschilddrüse begonnen werden kann und diese dann zur Schnellschnittuntersuchung geschickt werden kann, während versucht wird, weitere NSD darzustellen. Zudem hat die moderne prä-und intraoperative Lokalisationsdiagnostik-Technologie (selektive Venenblutanalyse auf Parathormon, ^{99m}Tc Technetium-SestaMIBI-Szintigraphie, Ultraschall und intraoperative Bestimmung von

intaktem Parathormon) die Operationsergebnisse in den letzten Jahren verbessert, wenn auch auf weitere Verbesserung der Sensitivität der Verfahren zu hoffen ist. Bei der Computertomographie zum Beispiel wird die Aussagefähigkeit der Schnittbilder durch Artefakte und von der Voroperation herrührender Narbenbildung beeinträchtigt. Die diagnostische Stärke der Computertomographie liegt vor allem im Nachweis mediastinaler Tumoren, um präoperativ eine Sternotomie planen zu können und in geringeren Kosten, z.B. gegenüber der Magnetresonanztomographie. Letztere dient auch in erster Linie der Detektion mediastinaler Tumoren. Nachteil unter anderem sind falsch positive Befunde bei Knotenstrumen, die in unserem Patientengut häufig vorlagen. Insgesamt waren 89,8% (44) unserer Patienten vor der Reoperation bereits an der Schilddrüse operiert worden. Es ist anzunehmen, daß nur ein Teil der Thyreoidektomien aufgrund erschwerter Bedingungen im Rahmen der pHPT- Erstoperation/ Voroperation vorgenommen wurde. In einer Studie in Spanien wurde ebenfalls eine hohe Koinzidenz beobachtet, wonach bei 52% der pHPT- Patienten gleichzeitig eine Schilddrüsenerkrankung vorlag. 67% derer waren Knotenstrumen (Regal et al., 1999).

Lokalisationsdiagnostik kommt vornehmlich zur Planung von Reeingriffen zur Anwendung, da hier die Orientierung im voroperierten Situs schwieriger ist und eine zusätzliche NSD oder abnorme Lagevarianten angenommen werden. Bei Ersteingriffen erübrigt sich eine Lokalisationsdiagnostik weitestgehend, da der erfahrene Chirurg mindestens 95% der Tumoren intraoperativ zu finden vermag.

6.4 Befindlichkeits-Evaluation

6.4.1 Symptomerfassung mittels modifizierter SF-36- Evaluation

Es wurden in der Vergangenheit zahlreiche Studien über die Lokalisationsdiagnostik im Vorfeld der operativen Therapie des pHPT, über intraoperatives Parathormon-Assay, Komplikationen, Erfolgsraten und Gründe für Mißerfolg durchgeführt. Bis dato lagen aber kaum Studien vor, deren Untersuchungsziel war herauszufinden, ob und inwieweit Patienten subjektiv

von der Reoperation profitieren. Chan und Mitarbeiter untersuchten die Symptomatik vor und nach Parathyreoidektomie anhand von Fragebögen, die selbständig vom Patienten ausgefüllt wurden. Es wurden Symptome und die allgemeine Perzeption graduiert abgefragt, die Methodik basierte jedoch nicht auf allgemein anerkannten Evaluationsinstrumenten (Chan et al., 1995). Lediglich Burney und Mitarbeiter hatten zwei Studien kreiert, die die Anwendung des SF-36- Fragebogens an Patienten nach einer Erstoperation bei pHPT untersuchten und dann als diagnostisches Instrument nutzten, um das Krankheitsbild aus Patientenwarte symptomorientiert anzugehen (Burney et al., 1996; Burney et al., 1999). Der in der hier diskutierten Studie verwendete Fragebogen wurde in Anlehnung an diese beiden Studien von Burney und Mitarbeitern und den SF-36 in unserer Arbeitsgruppe entwickelt und hat sich bereits in ähnlichem Zusammenhang zur Untersuchung wie asymptomatisch asymptomatischer pHPT tatsächlich ist, bewährt (Hasse et al., 2000). Der Fragebogen evaluiert für den pHPT klassische und typisch damit assoziierte Symptome und Begleiterscheinungen, wie organische Manifestationen, in standardisierter graduierter Form. Entscheidende Ergänzung zu der vorherigen Anwendung des Fragebogens in unserer Arbeitsgruppe ist eine abschließende Frage nach der allgemeinen Zufriedenheit mit dem Benefit durch die Reoperation und ob der Patient sich retrospektiv nochmals für die Operation entscheiden würde. Diese zusammenfassende Frage wurde nach dem Vorbild des Fragebogens der Arbeitsgruppe Chan und Mitarbeiter mit hinzu genommen (Chan et al., 1995).

Die Befragung innerhalb unserer Studie erfolgte postoperativ und dokumentierte die präoperativen Symptome retrospektiv. Es erscheint jedoch unerheblich, daß die präoperativen Symptome erst bei der Nachuntersuchung erfragt wurden, da die vom SF-36 evaluierten Symptome für die Patienten so eindrücklich sind, daß sie sich noch nach Jahren gut daran erinnern können. Einige wenige Symptome waren bereits präoperativ erfragt worden. Vergleicht man diese Symptome, die präoperativ in der Patientenakte dokumentierten wurden, mit den postoperativ retrospektiv erfragten präoperativen Symptomen, so zeigt sich kein nennenswerter Unterschied. Bei der präoperativen Befragung beklagten 38,7% unserer Patienten Depressionen, 10,3% Gichtsymptome,

23,4% Knochenschmerzen, 46% einen Leistungsknick, 29% ein Magenulcus, 13,6% Pankreatitis, 21,1% Polydipsie, 10,0% Polyurie, 67,4% Nierensteine und 53,2% Hypertonie. Vergleicht man damit die Angaben, die retrospektiv über die präoperative Symptomatik gemacht wurden, so geben 32,6% der Patienten an, präoperativ Depressionen gehabt zu haben, 7% Gicht, Knochenschmerzen bei 23,3%, körperliche Schwäche bei 48,8%, Magenulcus bei 20,9%, Pankreatitis bei 11,6%, Polydipsie bei 16,3%, Polyurie bei 23,3%, Nierenschmerzen bei 60,5% und Hypertonie bei 53,5% der Patienten.

Der Vergleich mit anderen Studien zeigt weitgehend ähnliche Symptomverteilung: 102 Patienten gaben prä- reoperativ folgende Symptome an: 29% Nierensteine, 26% Müdigkeit, 52% knochenbezogene Probleme und 37% Depressionen (Shen et al., 1996). Unter weiteren 222 Reoperationspatienten waren Nierensteine in 48%, Müdigkeit in 28%, Knochenschmerzen in 41%, neuropsychiatrische Beschwerden in 21%, gastro-intestinale Symptome in 19%, Muskelschwäche in 14%, und vermehrtes nächtliches Wasserlassen in 9% angegeben worden (Jaskowiak et al., 1996).

Die Erhebung mittels Interview, ob am Telefon oder persönlich dem Untersucher gegenüberstehend, birgt die Gefahr, daß Antworten im Sinne sozialer Erwünschtheit beantwortet werden (Horney et al., 1994). Zudem stellt sich die Frage, ob die Person des Untersuchers auch einen Einfluß auf das Interview hat. Die oben erwähnten sehr ähnlichen Ergebnisse der Befragungen bezüglich präoperativer Symptome in Retrospekt oder tatsächlich präoperativ erfasst, weisen darauf hin, daß der Untersucher hierbei keine starke Einflußgröße gewesen sein kann, da gerade bei der präoperativen Befragung wechselnde Untersucher die Befindlichkeit dokumentierten. Die komplette Nachuntersuchung hingegen wurde konsistent von einem Untersucher durchgeführt. Keiner der Patienten war dem Untersucher vorher bekannt. Auf medizinsoziologische Aspekte wurde im Fragebogen nicht weiter eingegangen, da sie nicht als wesentlich eingeschätzt wurden. Auch etwaige kulturelle Unterschiede wurden außer Acht gelassen, wie z.B., daß der SF-36 ursprünglich für die USA entwickelt wurde und nachträglich für den

internationalen Gebrauch übersetzt und adaptiert wurde (Aaronson et al., 1992).

Unseren Fragebogen betreffend muß angemerkt werden, daß keines der abgefragten Symptome spezifisch für den pHPT ist. Diese Symptome sind jedoch regelmäßig mit dem pHPT assoziiert, so daß ihre Summe durchaus eine Aussage zuläßt. Dennoch tritt z.B. Pankreatitis recht selten in Verbindung mit pHPT auf, und ist dann in der Regel Ausdruck einer schon lange bestehenden Hyperkalzämie im Rahmen des pHPT (Koppelberg et al., 1994). Auch ist arterielle Hypertonie so häufig, daß das Zusammentreffen nur fraglich mit dem pHPT in Verbindung zu bringen ist. Eine Häufung von Gallensteinleiden in unserem Krankengut kann nicht sicher auf den pHPT bezogen werden, da die größte Inzidenz von beidem, Cholecystolithiasis und pHPT, unter postmenopausalen Frauen zu finden ist.

Bei der Nachuntersuchung zeigten sich klassische und typisch mit dem pHPT assoziierte Symptome folgendermaßen durch die Reoperation beeinflusst:

Postoperativ symptomatisch (zusammengefaßt) waren 30,3% der geheilten Patienten gegenüber 40,0% der nicht durch die Reoperation geheilten Patienten. Die größte Diskrepanz fand sich in bezug auf renale Symptome (21,2% bei den geheilten gegenüber 40,0% bei nicht geheilten Patienten, Fischers Exakter Test 0,23, p-Wert 0,25), muskulo-skelettale Symptome (24,2% gegenüber 40%, Fischers Exakter Test 0,33, p-Wert 0,43), gastro-intestinale Symptome (18,2% gegenüber 30,0%, Fischers Exakter Test 0,42, p-Wert 0,41) und Symptome allgemeiner Schwäche (48,5% bei den geheilten gegenüber 70,0% bei den nicht geheilten Patienten, Fischers Exakter Test 0,23, p-Wert 0,29).

Symptombesserung war bei 54,0% der geheilten gegenüber 47,2% der nicht geheilten Patienten eingetreten. Am stärksten war Besserung bei mentalen Symptomen beobachtet worden (58,3% bei geheilten gegenüber 33,3% bei nicht geheilten Patienten, Fischers Exakter Test 0,44, p-Wert 0,57) und bei renalen Symptomen (80,0% bei geheilten gegenüber 40,0% bei nicht geheilten Patienten, Fischers Exakter Test 0,12, p-Wert 0,25).

Da häufig aufgrund zu geringer Anzahl in den zu vergleichenden Gruppen eine Warnung des Programmes ausgegeben wurde, die Validität des Tests (zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit von Signifikanz der Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Gruppen) sei nicht sicher gewährleistet, wurde der Exakte Test nach Fisher hinzugezogen. Dieser Test liefert auch bei kleinen Fallzahlen immer exakte Werte.

Es zeigt sich, daß in den meisten Symptombereichen und auch in der Summierung aller Symptome die geheilten Patienten weniger postoperative Symptome aufweisen und häufiger als bei den nicht geheilten Patienten postoperative Besserung eintrat.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen konnte bei keiner der Gegenüberstellungen geheimer und nicht geheimer Patienten sowie zufriedener und unzufriedener Patienten Signifikanz nachgewiesen werden.

6.4.2 Asymptomatische Patienten

Seit den sechziger Jahren werden immer mehr Patienten durch eine laborchemische Routineuntersuchung asymptomatisch oder jedenfalls nicht deutlich manifest mit pHPT diagnostiziert (Wagner et al., 1990). Einige unserer Patienten, gerade die, bei denen die Reoperation kurz nach der erfolglosen Erstoperation erfolgte, hielten sich für asymptomatisch vor den Eingriffen. Bei genauerer Anamneseerhebung stellte sich allerdings heraus, daß etliche dieser vermeindlich asymptomatischen Patienten geringer ausgeprägte Hyperkalzämiesymptome im Sinne von Polyurie, Polydipsie, Leistungsknick und Depression aufwiesen. Bezüglich der abgefragten Symptome lagen keine Befunde der behandelnden Ärzte vor, so daß wir uns auf die Angaben der Patienten verlassen mußten. Da wir vor allem daran interessiert waren herauszufinden, ob und inwieweit bei dem jeweiligen Symptom rein subjektiv eine Veränderung in Zusammenhang mit der Reoperation durch den Patienten beobachtet wurde, sollten dieser Umstand vernachlässigbar sein.

Von der Arbeitsgruppe Hasse konnte gezeigt werden, daß vermeindlich asymptomatische Patienten doch zu 81,4% (der für follow up verfügbaren

Patienten) postoperativ eine Besserung erfuhren. Das bestätigt, daß retrospektiv nur 4,6% des untersuchten Kollektivs tatsächlich asymptomatisch waren (Hasse et al., 2000). In unserem Studienkollektiv können 7,7% der Patienten (3 von 39) als präoperativ asymptomatisch gelten.

6.4.3 Ursache für Unzufriedenheit

Es ist bekannt, daß Reoperationen bei pHPT mit höherer Komplikationsrate und geringerer Heilungsrate einhergehen als Erstoperationen bei pHPT (Jarhult et al., 1993; Jaskowiak et al., 1996; Shen et al., 1996; Norman et al., 1998). Auch geben zunehmend reoperierte pHPT-Patienten an, ihr Gesundheitszustand sei nach dem Reeingriff nicht gebessert worden, sondern sogar verschlechtert worden (Hasse et al., 2002).

Insgesamt vier der Patienten unserer Studie (9,3%) waren so unzufrieden, daß sie retrospektiv ihre Einwilligung zum Reeingriff nicht noch einmal geben würden.

Analysiert man den Zusammenhang von Zufriedenheit und Heilung, so sind die unzufriedenen Patienten zu 75% nicht diejenigen, die bei der Reoperation nicht vom Hyperparathyreoidismus befreit werden konnten. Lediglich eine der 4 Unzufriedenen hatte eine über die Reoperation hinausgehende Hyperkalzämie. Eine Patientin litt an einer postoperativ persistierenden Hypokalzämie. Keiner der Unzufriedenen brauchte eine Autotransplantation oder mehr als einen Reeingriff. Bei zwei der unzufriedenen Patienten war beim Reeingriff eine Sternotomie erforderlich, eine dieser beiden und eine weitere der 4 unzufriedenen Patienten trug eine Recurrensparese davon. Es litten also zwei der Patienten, die sich unzufrieden äußerten, unter einer Recurrensparese, wenn diese auch im einen Fall bereits seit der Erstoperation bestand.

Sternotomien trugen demnach maßgeblich zu Unzufriedenheit bei, auch wenn sie nur in 2 von 16 Patienten Unzufriedenheit verursachte. Stärkere Invasivität und Traumatisierung führten zu vermehrten postoperativen Begleitbeschwerden und somit zu eingeschränktem Benefit und Patientenunzufriedenheit bei diesen Patienten.

Das Alter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lag bei den Unzufriedenen bei 61,5 Jahren im Median, bei den zufriedenen Patienten bei 58. Der mediane Altersunterschied von 3,5 Jahren legitimiert aufgrund der kleinen Fallzahl der Unzufriedenen dennoch wahrscheinlich nicht dazu, die Schlußfolgerung zu ziehen, ältere Patienten zeigten eine schlechtere Akzeptanz der Reoperation. Daß 2 der 4 Patienten, die sich unzufriedenen äußerten, weiblich und 2 männlich sind, ergibt einen relativ erhöhten Anteil an Männern, da sich im Gesamtkollektiv prozentual mehr Frauen finden und außerdem schon mehr Männer im Intervall bis zur Nachuntersuchung verstorben waren. Es könnte aber auch daran liegen, daß Männer z.B. anders auf die gesundheitlichen Veränderungen (z.B. Ernährung) und die Operation reagieren oder dies anders bewerten. Diese Fragen lassen sich allerdings im Rahmen dieser Untersuchung nicht klären.

Bezüglich des Operationserfolgs fällt auf, daß nur einer der Unzufriedenen nicht von der Hyperkalzämie befreit worden war. Damit liegt die Heilungsrate unter den Unzufriedenen bei 75%, ähnlich wie bei allen Nachuntersuchten mit 76,7% zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, auch wenn die Heilungsrate frühpostoperativ beim Gesamtkollektiv 88% (44 von 50 Patienten) betrug.

Der Grund für die Unzufriedenheit scheint also nicht konkret am höheren Alter der Patienten zu liegen oder an der Anzahl der Reeingriffe. Auch eine persistierende Hypokalzämie oder Recurrensparese schienen nicht regelmäßig zu Unzufriedenheit zu führen. Selbst das Persistieren der Grunderkrankung führte nicht mehrheitlich zu Unzufriedenheit.

Vielmehr hatten die Unzufriedenen gemeinsam, daß ihre Symptome nicht wesentlich gebessert waren oder sich sogar verschlechtert hatten. Dies zeigt die Evaluation der SF-36 Bögen der vier unzufriedenen Patienten.

In allen von uns untersuchten Symptomgruppen, mit Ausnahme der „Symptome allgemeiner Schwäche“, die bei den Unzufriedenen zu einem größeren Anteil als in der Gesamtgruppe gebessert worden waren, zeigen alle übrigen Gegenüberstellungen, daß die Symptome der unzufriedenen Patienten postoperativ in deutlich geringerem Maße gebessert oder gar verschlechterten

worden waren (die kleine Fallzahl bleibt wieder anzumerken). Bei den vier unzufriedenen Patienten war nur in 30% eine Besserung aller Symptome zusammengefaßt eingetreten. Zum Vergleich trat in der Gruppe aller Patienten zu 53,8% Symptombesserung ein. Sogar zu einer Verschlimmerung oder Neuauftreten von Symptomen postoperativ war es bei 26,1% der Unzufriedenen gekommen. Postoperative Symptome absolut, ob gleichbleibend, gebessert, verschlimmert oder neu aufgetreten zusammengefaßt, beklagten 35% der Unzufriedenen, jedoch nur 30,3% aller Befragten. „Symptome allgemeiner Schwäche“ bestanden postoperativ häufig: in 55% der Unzufriedenen, jedoch ebenso 55,6% bei allen interviewten 43 Patienten. Unter den Symptomen, die unter „mentaler Affektion“ zusammengefaßt sind, litten postoperativ 41,7% der Unzufriedenen und 40,2% aller Befragten. Deutlich auseinander gehen die Angaben eher bezüglich der Symptombesserung. Am stärksten fiel die Besserung bezüglich der Beschwerden aus, die unter „muskulo- skelettale Symptome“ zusammengefaßt wurden. In der Gruppe aller Patienten, waren sie in 79,2% gebessert, bei den Unzufriedenen dagegen nur in 45,5%. Ähnlich stark gebessert waren „gastro- intestinale Symptome“ mit 64,5% Besserung, bei den unzufriedenen Patienten war es dagegen nur in 27,3% der Fälle zu einer postoperativen Besserung gekommen. „Renale Symptome“ besserten sich unter allen Befragten in 69%, unter den unzufriedenen Patienten in 50% der Fälle. Im Falle des Symptoms der Hypertonie hatte es bei den Unzufriedenen in keinem Fall eine Besserung gegeben, so daß 75% weiterhin postoperativ hyperten waren. Bei der Gruppe aller Befragten war es dagegen in 39,1% der Fälle zu Besserung gekommen, 62,8% litten postoperativ an Hypertonie.

6.5 Therapieangebot

Allen nachuntersuchten Patienten und ihren behandelnden Ärzten wurde ein Abschlußbericht zugeschickt. Dieser bestand aus einem Befundbrief einschließlich eines Therapievorschlages, besonders im Falle der

hyperkalzämischen und hypokalzämischen Fälle, verbunden mit dem Angebot einer Wiedervorstellung. Sämtliche Laborparameter waren beigefügt.

Aus dem Gespräch mit den nach wie vor persistierend hyperkalzämischen Patienten ging hervor, daß sich die hyperkalzämischen Patienten nur sehr schwer an den Gedanken an eine weitere Reoperation gewöhnen konnten. Einer der persistierend hyperkalzämischen Patienten, der auch angegeben hatte, retrospektiv sich nicht noch einmal für die Reoperation entschieden zu haben, nahm definitiv von einer weiteren Reoperation Abstand.

6.6 Schlußfolgerung

Die operative Therapie des primären Hyperparathyreoidismus, im Besonderen Reoperationen, sollten in darauf spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Reoperationen, die eine Sternotomie erfordern, sollten Patienten mit deutlicher präoperativer pHPT- assoziierter Symptomatik vorbehalten sein.

Aufgrund geringer Fallzahlen wäre wünschenswert, die vorliegende Untersuchung einschließlich SF-36 Evaluation über einen größeren Untersuchungszeitraum fortzuführen.

7 Zusammenfassung

7.1 Zusammenfassung

Hintergrund: Reoperationen bei primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) gehen mit höherer Morbidität einher als Erstoperationen. Die Beobachtung, daß postoperative Normokalzämie nicht selbstverständlich zu Patientenzufriedenheit führt, veranlasst zu untersuchen, ob dennoch Patientenakzeptanz und Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Der Zusammenhang von Laborparametern und Symptomatik wird analysiert. Ziel ist es, Vorhersagen treffen zu können, welche Patienten am ehesten von dem Eingriff profitieren.

Methoden: In der vorliegenden prospektiven Studie werden Nachuntersuchungsergebnisse und perioperative Daten von 50 Patienten, die zwischen März 1987 und August 1997 aufgrund eines persistierenden oder rezidivierenden pHPT operiert wurden, analysiert. Nach einem Zeitraum von 56 Monaten (Median) wurde eine geplante Nachuntersuchung durchgeführt. Mittels graduierten standardisierten Interviews, orientiert am Vorbild des SF-36 Fragebogens, einem anerkannten Instrument zur Gesundheitsstatus-Evaluation, wurden Daten bezüglich pHPT- assoziierter Symptome und Lebensqualität erhoben. Von 43 der 50 Patienten (32 weibliche, 18 männliche) liegen Daten bezüglich Symptomatik und Lebensqualität vor. Von 32 Patienten konnte zusätzlich eine Blutanalyse in unserem Labor durchgeführt werden. 11 Patienten konnten nur telefonisch interviewt werden. Daraus ergibt sich eine follow up- Quote von 64% bezüglich der vollständigen Nachuntersuchung und von 86% für die Evaluation durch Fragebogen.

Ergebnisse: Postoperativ waren 88% (44 von 50) der Patienten vom pHPT befreit. Bei 84% der Geheilten gelang dies durch eine einzige Reoperation. In 60% (30) der Reoperationen konnte das Operationsziel über Kocherschen Kragenschnitt erreicht werden. In 14% (7) lagen solitäre Adenome in normaler Position vor. In 17% (8) lag ein rekurrenter pHPT vor. In 32% (16) der

Reoperationen war eine Sternotomie vorgenommen worden. Recurrensparesen waren in 6% (3) der Fälle mit der Reoperation assoziiert.

Die Analyse der Patientenzufriedenheit zeigte, daß 90,7% sehr zufrieden oder zumindest so zufrieden waren, daß sie sich retrospektiv wieder für die Reoperation entschieden hätten. 4 Patienten waren unzufrieden und bemerkten keinen Benefit durch den Eingriff.

In allen Symptombereichen wiesen die unzufriedenen Patienten geringere Symptombesserung auf als die zufriedenen Patienten. Postoperativ waren deutlich mehr zufriedene als unzufriedene Patienten symptomfrei. Am häufigsten waren „mentale Symptome“ postoperativ bei den Unzufriedenen evaluiert worden und Symptome „allgemeiner Schwäche“ zeigten sich am geringsten gebessert.

Diskussion: Es zeigt sich eine Diskrepanz zwischen objektiver Heilung und Patientenzufriedenheit, da 75% der Unzufriedenen erfolgreich durch einen einzigen Reeingriff vom pHPT befreit wurden. Größere Invasivität durch Sternotomie, Recurrensparese und persistierende Hypokalzämie waren beeinflussende Faktoren. Hauptursache für Unzufriedenheit jedoch waren unverbesserte pHPT-assoziierte Symptome.

Schlußfolgerungen: Die Akzeptanz des Reeingriffs hängt im Wesentlichen von der Besserung der pHPT- assoziierten Symptome ab. Patienten mit ausgeprägter präoperativer Symptomatik profitieren am ehesten von einem Reeingriff. Sternotomien sollten diesen Fällen vorbehalten bleiben.

Die operative Therapie des pHPT sollte möglichst an ausgewiesenen Zentren vorgenommen werden.

7.2 Abstract (Zusammenfassung in englischer Sprache)

Background: Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism (pHPT) carry higher morbidity than primary surgery. The observation that postoperative normocalcaemia does not necessarily result in patient satisfaction lead to this study. The question is, if despite the higher morbidity, reoperation improves quality of life. The correlation of laboratory results and patients' symptoms is analysed. The aim is to predict which patients will benefit most from reoperation.

Methods: This prospective study analyses follow up and perioperative data of 50 patients (32 female, 18 male), reoperated between March 1987 and August 1997 for persistent or recurrent pHPT. At a median of 56 months postoperatively, a planned follow up was carried out. This included physical examination, laboratory investigations and evaluation of the patients' quality of life as well as pHPT connected symptoms using a modified SF-36 questionnaire, an accepted health status assessment tool.

43 of the 50 patients included in the study, were available for assessment of quality of life, resulting in a follow up rate of 86%. 32 (64%) of these were able to attend for full follow up including laboratory investigations. The other 11 patients were interviewed via telephone.

Results: In 88% (44 of 50 patients) of reoperations the pHPT was treated successfully, with normalisation of serum calcium. This was achieved by one reoperation in 84% of the cured patients. In 60% (30 patients) the operation was accomplished via neck incision alone. 7 solitary adenomas were found in normal anatomical position (14%). 8 patients (17%) suffered with true recurrent pHPT. 16 of the reoperations (32%) required sternotomy. Recurrent laryngeal nerve palsy was confirmed in 3 (6%) of the reoperations.

90.7% of patients were satisfied with the reoperation or stated they would, in retrospect, choose to be reoperated on again. 4 patients were dissatisfied and did not experience any benefit from reoperation.

All dissatisfied patients had lower SF-36 scores for symptom improvement in all health domains than the satisfied patients.

By far more satisfied than dissatisfied patients reported postoperatively they were symptom free. Amongst the dissatisfied patients “mental effects” were most commonly reported and “symptoms of weakness” were least improved.

Discussion: There is a discrepancy between successful reoperation and postoperative patient satisfaction, as 75% of dissatisfied patients were cured by a single reoperation. The higher morbidity from sternotomy, recurrent laryngeal nerve palsy and persistent hypercalcaemia were contributing factors, though the main cause for reported dissatisfaction was lack of alleviation of pHPT related symptoms.

Conclusions: Acceptance of reoperation primarily depends on alleviation of pHPT associated symptoms. Patients with severe preoperative symptoms benefit most from reoperation and sternotomy should be reserved for them. To optimise results patients should be treated from early on at specialised expert centres.

8 Literaturverzeichnis

Aaronson,N.K. Acquadro,C. Alonson,J. Apolone,G. Bucquet,D. Bullinger,M.
Bungay,K. Fukuhara,S. Gandek,B. Keller,S. et al.

International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project

Qual Life Res 1992, 1 (5) : 349-351

Adami,H.O.

Aspects of descriptive epidemiology and survival in colorectal cancer

Scand J Gastroenterol Suppl 1988, 149: 6-20

Akerström,G. Malmaeus,J. Bergström,R.

Surgical anatomy of human parathyroid glands

Surgery 1994, 95: 14-21

Akerström,G. Rastad,J. Ljunghall,S. Ridefelt,P. Juhlin,C. Gylfe,E.

Cellular physiology and pathophysiology of the parathyroid glands

World J Surg 1991, 15: 672-680

Auguste,L-J. Attie,J.N. Schnaap,D.

Initial failure of surgical exploration in patients with primary hyperparathyroidism

Am J Surg 1990, 160 (4): 333-336

Augustin,N. Wagner,P.K. Rothmund,M.

Asymptomatischer Hyperparathyreoidismus. Indikation zur Operation?

DMW 1987, 112 (16): 636-641

Bablik,L. Keminger,K Vecsei,W.

Verlaufsbeobachtung von Recurrensparesen nach Strumaresektion

Chirurg 1973, 44: 57-61

Bartsch,D.K. Hasse,C. Schug,C. Barth,P. Rothmund,M. Höppner,W.

A RET double mutation in the germline of a kindred with FMTC

Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000, 108: 128-132

Bergenfelz,A. Isaksson,A. Lindblom,P. Westerdahl,J. Tibblin,S.

Measurement of parathyroid hormone in patients with primary hyperparathyroidism undergoing first and reoperative surgery

Br J Surg 1998, 85: 1129-1132

Blind,E. Schmidt-Gayk,H. Armbruster,F.P. Stadler,A.

Measurement of intact human parathyrin by an extracting two-site immunoradiometric assay

Clin Chem 1987, 33: 1376-1381

Bonjour,J.P. Rizzoli,R.

Pathophysiological aspects and therapeutic approaches of tumoral osteolysisand hypercalcemia

in Brunner,K.W.: Biphosphonates and tumor osteolysis

Springer, Berlin 1998: 29-39

Brennan,M.F. Norton,J.A.

Reoperation for persistent and recurrent hyperparathyroidism

Ann Surg 1985, 201 (1): 40-44

Bruining,H.A. Birkenhäger,J.C. Ong,G.L. Lamberts,S.W.J.

Causes of failure in operations for hyperparathyroidism

Surgery 1987, 101 (5): 562-565

Buhr,H.J. Flentje,D. Fischer,S. Herfarth,C.

Klinisches Management des persistierenden primären Hyperparathyreoidismus

Langenbecks Arch Chir, Suppl II, Kongressbericht 1990: 987-990

Buhr,H.J. Graf,S. Herfarth,C.

Zur Klinik, Diagnostik und chirurgischen Therapie des persistierenden primären Hyperparathyreoidismus

Chirurg 1992, 63: 103-108

Burney,R.E. Jones,K.R. Christy,B. Thompson,N.W.

Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels

Surgery 1999, 125 (6): 608-614

Burney,R.E. Jones,K.R. Wilson Coon,J. Blewitt,D.K. Herm,A.M.

Assessment of patient outcomes after operation for primary hyperparathyroidism

Surgery 1996, 120 (6): 1013-1019

Chan,A.K. Duh,Q.-Y. Katz,M.H. Siperstein,A.E. Clark,O.H.

Clinical manifestation of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study

Ann Surg 1995, 222 (3): 402-414

Cheung,P.S.Y. Borgstrom,A. Thompson,N.W.

Strategy in reoperative surgery for primary hyperparathyroidism

Arch Surg 1989, 124: 676-680

Christensson,T. Hellstrom,K. Wegle,B. Alveryd,A. Wikland,B.

Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm

Acta Med Scand 1976, 200: 131-137

Collip,J.B.

The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium

J Biol Chem 1925, 63: 293

Consensus Development Conference Panel

Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism:
Consensus Development Conference statement

Ann Intern Med 1991, 114: 593-597

Cope,O.

Surgery of hyperparathyroidism: Occurence of parathyroids in anterior mediastinum and division of operation into two stages

Ann Surg 1941, 114: 706

Cope,O. Culver,P.J. Mixer,C.G. Nardi,G.K.

Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism

Ann Surg 1957, 145: 857

Cope,O. Keynes,W.M. Roth,S.I. Castleman,B.

Primary chief cell hyperplasia of parathyroid glands: new entity in surgery of hyperparathyroidism

Ann Surg 1958, 148: 375

Christenson, T. Hellström, H. Wengle, B.

Clinical and laboratory findings in subjects with hypercalcaemia. A study including cases with primary hyperparathyroidism detected in health screening

Acta Med Scand 1976, 200: 355-360

Cook, G.J.R. Wong, J.C.H. Smellie, W.J.B. Young, A.E. Maisey, M.N. Fogelman, I.

[¹¹C]Methionine positron emission tomography for patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism after surgery

European Journal of Endocrinology 1998, 139: 195-197

Delbridge, L.W. Dolan, S.J. Hop, T.T. Robinson, B.G. Wilkinson, M.R. Reeve, T.S.

Minimally invasive parathyroidectomy: 50 consecutive cases

MJA 2000, 172: 418-422

Dotzenrath, C. Cupisti, K. Goretzki, P.E. Yang, Q. Simon, D. Ohman, C. Röher, H.D.

Long-term biochemical results after operative treatment of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia types I and IIa: Is a more or less extended operation essential?

Eur J Surg 2001, 167: 173-178

Dotzenrath, C. Goretzki, P.E. Röher, H.D.

Operative Strategie bei Persistenz und Rezidiv in der Chirurgie des primären Hyperparathyreoidismus

Langenbecks Arch Chir 1994, 379: 218-223

Duh,Q.-Y. Arnaud,C.D. Levin,K.E. Clark,O.H.

Parathyroid hormone: Before and after parathyroidectomy

Surgery 1986, 100 (6): 1021-1031

Falk,S.A. Birken,E.A. Daniel,T.B.

Temporary postthyroidectomy hypocalcemia

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988, 114: 168-174

Feingold,D.L. Alexander,H.R. Chen,C.C. Libutti,S.K. Shawker,T.H.
Simonds,W.F. Marx,S.F. Skarulis,M.C. Doppman,J.L. Schrupp,D.S.
Bartlett,D.L.

Ultrasound and sestamibi scan as the only preoperative imaging tests in
reoperation for parathyroid adenomas

Surgery 2000, 128: 1103-1110

Fraker,D.L. Travis,W.D. Merendino,J.J. Zimering,M.B. Streeten,E.A.
Weinstein,L.S. Marx,S.J. Spiegel,A.M. Aurbach,G.D. Doppman,J.L. Norton,J.A.

Locally recurrent parathyroid neoplasm as a cause for recurrent and persistent
primary hyperparathyroidism

Ann Surg 1991, 213 (1): 58-65

Frilling,A. Reichmann,I. Broelsch,C.E.

Diagnostik und Therapie des persistierenden oder rezidivierenden
Hyperparathyreoidismus

Zentralbl Chir 2001, 126: 261-266

Fritsch,A. Roka,R. Niederle,B.

Operatives Vorgehen beim primären Hyperparathyreoidismus

In: Fritsch,A. Geyer,G.: Hyperparathyreoidismus, Diagnostik und Therapie der Nebenschilddrüsenüberfunktion

Urban & Schwarzenberg, Wien, München, Baltimore, 1 Auflage, 1982: 166

Funke,M. Kim,M. Hasse,C. Bartsch,D. Rothmund,M.

Ergebnisse eines standardisierten Therapiekonzepts bei primärem Hyperparathyreoidismus

Dtsch Med Wochenschr 1997, 122 (48): 1475-1481

Gilmour,J.R.

The gross anatomy of the parathyroid glands

J Pathol Bacteriol 1938: 133-149

Gilmour,J.R. Martin,W.J.

The weight of parathyroid glands

J Pathol Bacteriol 1937, 44: 431-462

Giron,J. Ouhayoun,E. Dahan,M. Berjaud,J. Esquerre,J.P. Senac,J.P. Railhac,J-J.

Imaging of hyperparathyroidism: US, CT, MRI and MIBI scintigraphy

Eur J Radiol 1996, 21: 167-173

Gley,E.

Sur les fonctions du corps thyroide

C R Soc Biol 1891, 43: 841

Goebell,H. Steffen,C. Baltzer,G. Bode,C.

Stimulation of pancreatic secretion of enzymes by acute hypercalcemia in man

Europe J clin Invest, 1973, 3: 98-104

Granberg,P.-O. Cedermark,B. Farnebo,L.-O. Hamberger,B.

Surgery for primary hyperparathyroidism: indications, intraoperative decision-making and results

Prog Surg 1986, 18: 93-105

Granberg,P.-O. Johansson,G. Lindvall,N. Öhman,U. Wajngot,A. Werner,S. Willems,J.-S.

Reoperation for primary hyperparathyroidism

Am J Surg 1982, 143 (3): 296-300

Grant, C.S. Charboneau,J.W. James,E.M. Reading,C.C.

Reoperative parathyroid surgery

Wiener klinische Wochenschrift 1988, 100 (11): 360-363

Günther, R.W.

Persistierender/ rezidivierender primärer Hyperparathyreoidismus: Ist die interventionelle Radiologie eine Alternative zur Operation?

Acta chirurgica Austriaca 1988, Sonderheft: 38-40

Hanson, A.M.

The hydrochloric X sicca: A parathyroid preparation for intramuscular injection

Milit Surgn 1924, 54: 218

Hams, V.

Biomathematik, Statistik und Dokumentation

Harms Verlag, Kiel, 7. Auflage 1998, 161-162

Hasse, C. Bohrer, T. Barth, P. Stinner, B. Cohen, R. Cramer, H. Zimmermann, U. Rothmund, M.

Parathyroid xenotransplantation without immunosuppression in experimental hypoparathyroidism: Long-term in vivo function following microencapsulation with a clinically suitable alginate

World J Surg 2000, 24 (11): 1361-1366

Hasse, C. Sitter, H. Bachmann, S. Zielke, A. Koller, M. Nies, C. Lorenz, W. Rothmund, M.

How asymptomatic is asymptomatic primary hyperparathyroidism?

Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000, 108: 265-274

Hasse,C. Sitter,H. Brune,M. Wollenteit,I. Nies,C. Lorenz,W. Rothmund,M.

Quality of life and patient satisfaction after reoperation for primary hyperparathyroidism: Analysis of long-term results

World J Surg 2002, 26 (8): 1029-1036

Heath,H III

Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism: Evolution with changes in medical practice and technology

J Bone Mineral Res 1991, 6: 63-70

Heath,H.III Hodgson,S.F. Kennedy,M.A.

Primary hyperparathyroidism: Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community

New Engl J Med 1980, 302 (4): 189-193

Hedbäck,G. Oden,A. Tisell,L.-E.

The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism

World J Surg 1991, 15: 399-407

Hedbäck,G. Tisell,L.-E. Bengtsson,B.-Å. Hedman,L. Oden,A.

Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism

World J Surg 1990, 14: 829-836

Horney,M.C. Kosinski,M. Ware,J.E.

Comparisons of the costs and quality of norms for the SF-36 survey collected by mail versus telephone interview: Results from a national survey

Medical Care 1994, 32: 551-567

Irvin,G.L. Carneiro,D.M.

Limited parathyroidectomy in geriatric patients

Ann Surg 2001, 233 (5): 612-616

Jährhult,J. Nordenström,J. Perbeck,L.

Reoperation for suspected primary hyperparathyroidism

Br J Surg 1993, 80: 453-456

Jansson,S. Tisell,L.-E. Lindstedt,G. Lundberg,P.-A.

Disodium pamidronate in the perioperative treatment of hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism

Surgery 1991, 110 (3): 480-486

Jarhult,J. Nordenstrom,J. Perbeck,L.

Reoperation for suspected primary hyperparathyroidism

Br J Surg 1993, 80: 453-456

Jaskowiak,N. Norton,J.A. Alexander,H.R. Doppman,J.L. Shawker,T. Skarulis,M. Marx,S. Spiegel,A. Fraker,D.L.

A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma

Ann Surg 1996, 224 (3): 308-322

Joborn,C. Hetta,J. Lind,L. Rastad,J. Åkerström,G. Ljunghall,S.

Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia

Surgery 1989,105 (1): 72-78

Jonderko,G. Golab,T. Jonderko,K.

Effect of calcitonin on gastric emptying

Digestion 1988, 40: 191-196

Joseph,K. Welcke,U. Höffken,H. Koppelberg,T Rothmund,M.

Szintigraphische Darstellung von Adenomen der Nebenschilddrüse mit ^{99m}Tc -Sestamibi in einem Strumaendemiegebiet

Nucl Med 1994, 33: 93-98

Kearns,A.E. Thompson,G.B.

Medical and surgical management of hyperparathyroidism

Mayo Clin Proc 2002, 77: 87-91

Keutmann,H.T. Sauer,M.M. Hendy,G.N. O`Riordan,J.L.H. Potts,J.T.

Complete amino acid sequence of human parathyroid hormone

Biochemistry 1978, 17: 5723-5729

Kollmorgen,C.F. Aust,M.R. Ferreiro,J.A. McCarthy,J.T. van Heerden,J.A.

Parathyromatosis: a rare yet important cause of persistent or recurrent hyperparathyroidism

Surgery 1994, 116: 111-115

Koppelberg,T. Bartsch,D. Printz,H. Hasse,C. Rothmund,M.

Die Pankreatitis beim primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist eine Komplikation des fortgeschrittenen pHPT

Dtsch Med Wochenschr 1994, 119 (20): 719-724

Kristoffersson,A. Boquist,L. Jährhult,J.

Persistent hypercalcemia after neck exploration – an analysis of 34 cases

Urol Res 1986, 14: 323-325

Low,R.A. Katz,A.D.

Parathyroidectomy via bilateral cervical exploration: A retrospective review of 866 cases

Head Neck 1998, 10: 583-587

Mandl,F.

Therapeutischer Versuch bei einem Fall von Osteitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchentumors

Zbl Chir 1926, 5: 260

Mandl,F.

Zur Technik der Parathyreoidektomie bei Osteitis fibrosa auf Grund neuer Beobachtungen

Dtsch Z Chir 1933, 240: 362

Mandell,D.L. Genden,E.M. Mechanick,J.I. Bergman,D.A. Diamond,E.J. Urken,M.L.

The influence of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the surgical management of hyperparathyroidism

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001, 127 (7): 821-827

Mariette,C. Pellissier,L. Combemale,F. Quievreux,J.L. Carnaille,B. Proye,C.

Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism

Langenbecks Arch Surg 1998, 393 (2): 174-179

Mayer,G.P. Keaton,J.A. Hurst,J.G. Habener,J.F.

Effects of plasma calcium concentration on the relative proportion of hormone and carboxyl fragments in parathyroid venous blood

Endo 1979, 104: 1778-1784

McIntyre,R.C. Kumpe,D.A. Liechty,R.D.

Reexploration and angiographic ablation for hyperparathyroidism

Arch Surg 1994, 129: 499-505

Moley,J.F. Lairmore,T.C. Doherty,G.M. Brunt,L.M. DeBenedetti,M.K.

Preservation of the recurrent laryngeal nerves in thyroid and parathyroid reoperations

Surgery 1999, 126 (4): 673-679

Mundschenk,J. Klose,S. Lorenz,K. Dralle,H. Lehnert,H.

Diagnostic strategies and surgical procedures in persistent or recurrent primary hyperparathyroidism

Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999, 107: 331-336

Nawroth,P.P. Ziegler,R.

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2001: 403-441

Norman,J. Denham,D.

Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck

Surgery 1998; 124 (6): 1088-1093

Oertli,D. Richter,M. Kraenzlin,M. Staub,J.J. Oberholzer,M. Haas,H.G. Harder,F.

Parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: Preoperative localisation and routine biopsy of unaltered glands are not necessary

Surgery 1995, 117 (4): 392-396

Owen,R.

On the anatomy of the indian rhinoceros

Zool Soc (London) 1862, 4: 31

Palmer,M. Bergström,R. Akerström,G. Adami,H.O. Jakobsson,S. Ljunghall,S.

Survival and renal function in untreated hypercalcaemia

Lancet 1987, 1: 59-62

Parfitt,A.M.

Delayed recognition of postoperative hypoparathyroidism

Med J Aust 1967, 4: 702-708

Paterson,R. Burns,J. Mowat,E.

Long term follow up of untreated primary hyperparathyroidism

British Medical Journal 1984, 289 (10): 1261-1263

Patow,C.A. Norton,J.A. Brennan,M.F.

Vocal cord paralysis and reoperative parathyroidectomy (a prospective study)

Ann Surg 1986, 203 (3): 282-285

Pimpl,W. Gruber,W. Steiner,H.

Verlaufsbeobachtung von Recurrensparesen nach Schilddrüsenoperation

Chirurg 1982, 53: 505-507

Prager,G. Czerny,C. Kurtaran,A. Passler,Ch. Scheuba,Ch. Niederle,B.

Der Stellenwert präoperativer Lokalisationsmethoden beim primären Hyperparathyreoidismus

Chirurg 1999, 70: 1082-1088

Proye,C.

Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism

Acta Otorhinolaryngol Belg 2001, 55 (2): 173-176

Rasmus,N.I.

Hypocalcaemia after subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis

Br J Surg 1984, 71: 589-590

Raue,F. Grauer,A.

Therapie des Hyperparathyreoidismus

Med Klin 1994, 89 (9): 487-493

Regal,M. Páramo,C. Luna Cano,R. Pérez Méndez,L.F. Sierra,J.M. Rodríguez,I.
Garcia-Mayor,R.V.

Coexistence of primary hyperparathyroidism and thyroid disease

J Endocrinol Invest 1999, 22: 191-197

Rogers,H.M. Keating,F.R. Morlock,C.G. Barker,N.W.

Primary hypertrophy and hyperplasia of the parathyroid glands associated with
duodenal ulcer; report of an additional case with special reference to metabolic
gastrointestinal vascular manifestations

Arch Intern Med 1947, 79: 307

Rosai,J. Ackerman,L.V.

Surgical Pathology

Mosby, New York, 9. Edition 2004: 603-614

Rothmund,M.

Clinical dilemma: A parathyroid adenoma cannot be found during neck exploration of a patient with presumed primary hyperparathyroidism

Br J Surg 1999, 86: 725-726

Rothmund,M.

Editorial Leitthema: Nebenschilddrüsen

Chirurg 1999, 70: 1075-1076

Rothmund,M.

Chirurgische Therapie des primären Hyperparathyreoidismus

In: Rothmund,M.: Hyperparathyreoidismus

Thieme, Stuttgart, New York, 2.Auflage, 1991: 101-119

Rothmund,M. Wagner,M. Pluntke,K.

Reoperationen bei persistierendem oder rezidivierendem
Hyperparathyreoidismus

Chirurg 1999, 70: 1113-1122

Rothmund,M. Wagner,P.K. Seesko,H.G. Zielke,A.

Lehren aus 55 Reoperationen bei Patienten mit primärem
Hyperparathyreoidismus

Dtsch med Wschr 1990, 115: 1579-1585

Rotstein,L. Irish,J. Gullane,P. Keller,M.A. Sniderman,K.

Reoperative parathyroidectomy in the era of localisation technology

Head Neck 1998, 20: 535-539

Rudberg,C. Åkerström,G. Palmér,M. Ljunghall,S. Adami,H.O. Johansson,H.
Grimelius,L. Thorén,L. Bergström,R.

Late results of operation for primary hyperparathyroidism in 441 patients

Surgery 1986, 99 (6): 643-651

Sachinder,S.H. Lee,P.

Post-thyroidectomy hypoparathyroidism

Am J Surg 1976, 12: 930-933

Safarti,E. Billotey,C. Halimi,B. Fritsch,S. Cattan,P. Dubost,C.

Early localisation and reoperation for persistent primary hyperparathyroidism

Br J Surg 1997, 84 (1): 98-100

Sandström,I.

On an new gland in man and several animals (glandula parathyreoidea)

Upsala Läk-Fören Förh 1879-1880, 15: 441

Saxe,A.W. Brennan,M.F.

Reoperative parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism caused by
multiple-gland disease: Total parathyroidectomy and autotransplantation with
cryopreserved tissue

Surgery 1982, 91 (6): 616-621

Schmauss,A.K. Zech,U.

Das Verhalten der Serumkalzium- und Serumphosphatwerte nach Eingriffen an der Schilddrüse ohne Ligatur der Arteriae thyreoideae inferiores

Zentralbl Chirurgie 1981, 106: 1063-1073

Schönemann,B. Wurm,K. Bihl,H. Merkle,P.

Zum Stellenwert der ^{99m}Tc-MIBI-Szintigraphie bei der Lokalisationsdiagnostik des Hyperparathyreoidismus

Chirurg 1996, 67: 32-36

Shen,W. Düren,M. Morita,E. Higgins,C. Duh,Q.-Y. Siperstein,A.E. Clark,O.H.

Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism

Arch Surg 1996, 131 (8): 861-869

Sherbourne,C.D.

Pain measures

In: Stewart,A.L. Ware,J.E.

Measuring functioning and well-being: The medical outcomes study approach

Duke University Press, Durham, NC, 1992: 220

Sherbourne,C.D. Stewart,A.L. Wells,K.B.

Role functioning measures

In: Stewart,A.L. Ware,J.E.

Measuring functioning and well-being: The medical outcomes study approach

Duke University Press, Durham, NC, 1992: 205

Sivula,A. Pelkonen,R.

Long-term health risk of primary hyperparathyroidism: the effect of surgery

Ann Med 1996, 28: 95-100

Spelsberg,F, Peller-Sautter,R.H.

Operative Technik beim primären Hyperparathyreoidismus

Chirurg 1999, 70: 1102-1112

Stanbury,W.W. Lumb,G.A. Nicholson,W.F.

Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism

Lancet 1960, 1: 793

Stewart,A.L. Kamberg,C.J.

Physical functioning measures

In: Stewart,A.L. Ware,J.E.

Measuring functioning and well-being: The medical outcomes study approach

Duke University Press, Durham, NC, 1992: 86

St. Goar,W.T.

Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism, a review of 45 cases

Ann Intern Med 1957, 46: 102

Tibblin,S. Pålsson,N. Rydberg,J.

Hyperparathyroidism in the old age

Annls Chir Gynec 1983, 72: 135-138

VanHeerden,J.A. Grant,C.S.

Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective

World J Surg 1991, 15: 688-692

Wade,J.S.H. Fourman,P. Deane,L.

Recovery of parathyroid function in patients with "transient" hypoparathyroidism after thyroidectomy

Br J Surg 1965, 52: 493-496

Wagner,P.K.

Primärer Hyperparathyreoidismus

Langenbecks Arch Chir 1990, Suppl II (Kongressbericht): 971-977

Wagner,P.K. Rothmund, M.

Langzeitergebnisse nach Replantation von autologem kältekonserviertem Nebenschilddrüsengewebe

Dtsch med Wschr 1990, 115 (49): 1863-1867

Wagner,P.K. Rothmund, M.

Reoperationen bei persistierendem und rezidivierendem sekundärem Hyperparathyreoidismus

Chirurg 1987, 58 (8): 543-548

Wagner,P.K. Rumpelt,H.J. Rothmund,M.

Autotransplantation von kältekonserviertem menschlichem
Nebenschilddrüsengewebe

Zent bl Chir 1986, 111 (9): 505-513

Wagner,P.K. Seesko,H.G. Zielke,A. Meier,F. Rothmund,M.

Primärer Hyperparathyreoidismus. Ein Krankheitsbild hat sich gewandelt

Dtsch med Wschr 1990, 115 (38): 1419-1425

Wahl,R.A. Röher,H.D.

Primärer Hyperparathyreoidismus

In: Röher,H.D.: Endokrine Chirurgie

Thieme, Stuttgart, New York, 1.Auflage, 1987: 42

Walgenbach,S. Bernhard,G. Junginger,T.

Morbidität von Begleiteingriffen bei der Halsexploration wegen primärem
Hyperparathyreoidismus

Chirurg 1996, 67: 933-939

Walgenbach,S. Junginger,Th.

Frühdiagnostik und frühzeitige Reoperation des persistierenden primären
Hyperparathyreoidismus

Chirurg 1999, 70: 1126-1130

Wang,C.

Parathyroid re-exploration. A clinical and pathological study of 112 cases

Ann Surg 1977, 186: 140-145

Ware,J.E. Sherbourne,C.D.

The MOS 36-item short-form health survey (SF-36)

Medical Care 1992, 30 (6): 473-481

Weinberg,L.A. Lager,L.A.

Clinical report on the etiology and diagnosis of TMJ dysfunction-pain syndrome

J Prosthet Dent 1980, 44 (6): 642-653

Welbourn,R.B.

The history of endocrine surgery

Praeger, New York, Westport, London 1990

Wells,S.A.Jr Debenedetti,M.K. Doherty,G.M.

Recurrent or persistent hyperparathyroidism

Bone Miner Res 2002, 17 Suppl 2: 158-162

Wells,S.A. Ellis,G.J. Gunnells,J.C. Schneider,A.B. Sherwood,L.M.

Parathyroid autotransplantation in primary parathyroid hyperplasia

New Engl J Med 1976, 295: 57

Willeke,F. Senninger,N. Hinz,U. Raue,F. Lamadé,W. Buhr,H.C. Herfarth,C.

Chirurgische Therapieergebnisse beim asymptomatischen primären
Hyperparathyreoidismus

Chirurg 1997, 68 (2): 141-146

Woolf,N.

Pathology: Basic and Systemic

Saunders, London, 1. Edition 1998: 1047-1051

Ziegler,R. Deutschle,U. Raue,F.

Calcitonin in human pathophysiology

Horm Res 1984, 20: 65-73

Ziegler,R.

Pathophysiologie des Hyperparathyreoidismus

In: Rothmund,M.: Hyperparathyreoidismus

Thieme, Stuttgart, New York, 2. Auflage 1991, 10-28

Ziegler,R.

Diagnostik und Differentialdiagnostik des primären Hyperparathyreoidismus

In: Rothmund,M.: Hyperparathyreoidismus

Thieme, Stuttgart, New York, 2. Auflage 1991, 52-60

Ziegler,R.

Definition des Hyperparathyreoidismus und Indikation zur chirurgischen Therapie

Chirurg 1999, 70: 1077-1081

9 Anhang

9.1 Liste der Abkürzungen

Alk. Phosphatase	Alkalische Phosphatase
bzw.	beziehungsweise
EK	Epithelkörperchen
ca.	circa
CT	Computertomographie
et al.	et aliter
h	Stunde
HSCL-56	56-item-Hopkins-Symptom Checklist
HPT	Hyperparathyreoidismus
i.s.E.	ionenselektive/ sensitive Elektroden
k.A.	keine Angabe
Kalz.	Kalzium
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MHz	Mega Hertz
mmol/l	Millimol pro Liter
MOS	Medical Outcomes Study
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	englisch: „number“, Anzahl
NU	Nachuntersuchung
NSD	Nebenschilddrüse

o.	oder
o.g.	oben genannt
Pat.	Patienten
PET	Positronen Emission Tomography
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PLP	parathyroid-hormon like peptide
PTH	Parathormon
PTHrp	parathyroid hormon related protein
Reop.	Reoperation
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
s.o.	siehe oben
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SF-36	36-item-Short-Form (health survey)
Tab.	Tabelle
^{99m} Tc SestaMIBI	Technetium 99m sestamibi [hexakis 2-methoxy-isobutyl-isonitrile] scanning
²⁰¹ Tl/Tc	Thallium-Technetium
u.	und
u.a.	unter anderem
U/l	Units pro Liter
z.B.	zum Beispiel

9.2 Fragebogen zur Nachuntersuchung

Welche Beschwerden hatten Sie vor und nach der Operation

Vor der Operation				Beschwerden	Nach der Operation					
ja	gelegentlich	nein	weiß nicht		vermehrt	gleich	zwischenzeitlich besser	besser	berschwerdefrei	Neu aufgetreten
				Schlafstörungen						
				Müdigkeit						
				Depressionen						
				Körperliche Schwäche						
				Schlappeheit						
				Konzentrationsstörungen						
				Vergesslichkeit						
				Hoher Blutdruck						
				Bauchbeschwerden						
				Appetitlosigkeit						
				Erbrechen						
				Übelkeit						
				Durchfall						

Vor der Operation				Beschwerden	Nach der Operation					
ja	gelegent-lich	nein	weiß nicht		vermehrt	gleich	zwischenzeit-lich besser	besser	berschwerde-frei	neu auf-getreten
				Juckreiz						
				vermehrtes Durstgefühl						
				Gallenstein						
				Magengeschwür						
				Bauchspeicheldrüsenentzündung						
				Wirbelsäulenschmerz						
				Gelenkschmerz						
				Knochenschmerz						
				Knochenbrüche						
				Muskelschmerz						
				Muskelschwäche						
				Nierenschmerzen						
				Gicht						
				viel Wasserlassen						
				Zahnstein						
				andere Beschwerden						

Zufriedenheit mit der Entscheidung zur Reoperation:☐

sehr zufrieden

☐

zufrieden, aber keine Veränderung

☐

unzufrieden

9.3 Tabellen-Verzeichnis

<u>Tab. 1:</u>	Häufigkeit von Adenom, Hyperplasie und Karzinom	10
<u>Tab. 2:</u>	Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen nach Erstoperation	19
<u>Tab. 3:</u>	Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen nach Reoperation	20
<u>Tab. 4:</u>	Sensitivität verschiedener lokalisationsdiagnostischer Methoden	24
<u>Tab. 5:</u>	Verteilung von NSD-Pathologie bei pHPT	30
<u>Tab. 6:</u>	Anzahl der Reoperationen pro Patienten	46
<u>Tab. 7:</u>	Laborparameter präoperativ	51
<u>Tab. 8:</u>	Präoperative Lokalisationsdiagnostik	52
<u>Tab. 9:</u>	Laborparameter präoperativ und postoperativ	59
<u>Tab. 10:</u>	Laborparameter prä-, postoperativ und bei der Nachuntersuchung	67
<u>Tab. 11:</u>	Nachuntersuchungs-Laborparameter von geheilten und nicht geheilten Patienten	70
<u>Tab. 12:</u>	Mentale Affektion	72
<u>Tab. 13:</u>	Muskulo-skelettale Symptome	72
<u>Tab. 14:</u>	Gastro-intestinale Symptome	73
<u>Tab. 15:</u>	Renale Symptome	74
<u>Tab. 16:</u>	Allgemeine Schwäche	75
<u>Tab. 17:</u>	Hypertension	76
<u>Tab. 18:</u>	Besserung mentaler Symptome	78
<u>Tab. 19:</u>	Besserung muskulo-skelettaler Symptome	79
<u>Tab. 20:</u>	Besserung gastro-intestinaler Symptome	81
<u>Tab. 21:</u>	Besserung renaler Symptome	83
<u>Tab. 22:</u>	Besserung allgemeiner Schwäche	84
<u>Tab. 23:</u>	Besserung arterieller Hypertonie	86

<u>Tab. 24:</u> Postoperativ mentale Symptome	91
<u>Tab. 25:</u> Postoperativ muskulo-skelettale Symptome	92
<u>Tab. 26:</u> Postoperativ gastro-intestinale Symptome	93
<u>Tab. 27:</u> Postoperativ renale Symptome	94
<u>Tab. 28:</u> Postoperativ allgemeine Schwäche	94
<u>Tab. 29:</u> Postoperativ arterielle Hypertonie	95
<u>Tab. 30:</u> Signifikanz: postoperative Symptome Geheilte/ nicht Geheilte	99
<u>Tab. 31:</u> Signifikanz: Symptombesserung Geheilte/ nicht Geheilte	100
<u>Tab. 32:</u> Signifikanz: Zufriedenheit Geheilte/ nicht Geheilte	103
<u>Tab. 33:</u> Mentale Symptome zufriedene/ unzufriedene Patienten	105
<u>Tab. 34:</u> Muskulo-skelettale Symptome zufriedene/ unzufriedene Patienten	105
<u>Tab. 35:</u> Gastro-intestinale Symptome zufriedene/ unzufriedene Patienten	106
<u>Tab. 36:</u> Renale Symptome zufriedene/ unzufriedene Patienten	107
<u>Tab. 37:</u> Allgemeine Schwäche zufriedene/ unzufriedene Patienten	108
<u>Tab. 38:</u> Arterielle Hypertonie zufriedene/ unzufriedene Patienten	108
<u>Tab. 39:</u> Signifikanz: Symptomatik zufriedene/ unzufriedene Patienten	109
<u>Tab. 40:</u> Signifikanz: Symptombesserung oder -verschlechterung zufriedene/ unzufriedene Patienten	110
<u>Tab. 41:</u> Signifikanz: Laborparameter zufriedene/ unzufriedenen Patienten	112
<u>Tab. 42:</u> Geschlechtsverteilung bei pHPT Patienten	115
<u>Tab. 43:</u> Symptomatik bei unterschiedlichem Kalziumspiegel	117

9.4 Grafik-Verzeichnis

Grafik 1: Operationen bei pHPT in unserer Abteilung	43
Grafik 2: Verteilung weiblicher und männlicher Patienten im Studien-Kollektiv	44
Grafik 3: Altersverteilung	45
Grafik 4: Voroperationen im Bereich anderer Organe	47
Grafik 5: Persistenz- und Rezidivrate nach der Voroperation	48
Grafik 6: Intervall zwischen Voroperation und Reoperation	48
Grafik 7: Vor der Reoperation erfragte Symptome	49
Grafik 8: Apparativdiagnostisch erfaßte Organmanifestation	50
Grafik 9: Lokalisationsdiagnostik prä-re-operativ	52
Grafik 10: Epithelkörperchen-Lokalisation bei der Reoperation	57
Grafik 11: Heilung durch den Reeingriff	60
Grafik 12: Deutschlandweites Einzugsgebiet	65
Grafik 13: Geheilte und nicht geheilte Patienten	71
Grafik 14: Symptombesserung gesamt	90
Grafik 15: Zufriedenheit geheilter und nicht geheilter Patienten	104
Grafik 16: Symptomausprägung	111

9.5 Bildanhang



Abbildung 1: NSD- Adenome

LU: left upper gland

RU: right upper gland

LL: left lower gland

RL: right lower gland



Abbildung 3: Pseudogicht

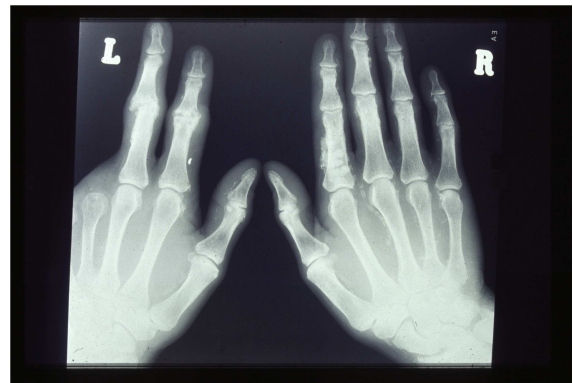


Abbildung 2: subperiostale
phalangeale Erosionen

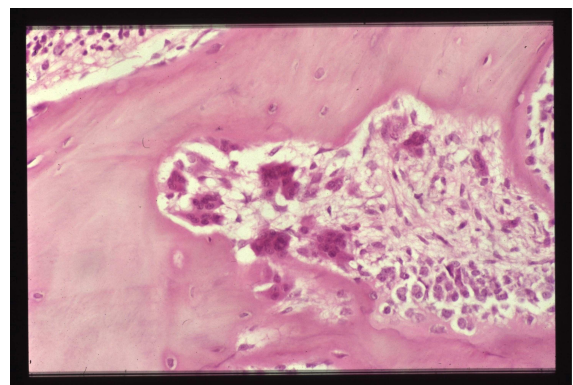


Abbildung 4: Histologie
Knochenumbauprozess

(Abbildungen freundliche Überlassung Prof.
A. J. Malcolm, Royal Shrewsbury Hospital,
Shrewsbury, England)

9.6 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits im Rahmen von Vortragsveranstaltungen und in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Veröffentlichung: Hasse,C. Sitter,H. Brune,M. Wollenteit,I. Nies,C. Rothmund,M.

Quality of life and patient satisfaction after reoperation for primary hyperparathyroidism: analysis of long-term results.

World J Surg 2002, 26: 1029-36

Vorträge: Hasse,C. Sitter,H. Zielke,A. Lorenz,W. Rothmund,M.

Langzeitergebnisse von Reoperationen wegen primärem Hyperparathyreoidismus: Analyse perioperativer und Nachuntersuchungsdaten.

115. Kongresses der „Deutschen Gesellschaft für Chirurgie“, Berlin '98, durch PD Dr. med. Ch. Hasse am 01.05.'98 vorgestellt

Hasse,C. Sitter,H. Brune,M. Bohrer,T. Nies,C. Rothmund,M.

Quality of life and patient satisfaction after reoperation for primary hyperparathyroidism (pHPT): Analysis of long-term results.

International Surgical Week, 39th World Congress of International Society of Surgery, Brüssel, 26.-30.08.2001, durch PD Dr. med. Ch. Hasse vorgestellt

9.7 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps- Universität Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Arnold, Aumüller, Bartsch, Barth, Bartalanffy, Basler, Baum, Bauer, Beato, Berger, Besedovsky, Berndt, Bien, Bittinger, Brilla, Czubayko, Cetin, Daut, Donner-Banzhoff, Doss, Effendy, Ehlenz, Eissele, Engel, Engelhardt-Cabillic, Ernst, Eschenbach, Fehmann, Feuser, Fischer, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Gemsa, Geus, Göke, Görg, Gohlenhofen, Gotzen, Greger, Gressner, Grezeschick, Griss, Gropp, Habermehl, Happle, Hartmann, Hasilik, Hasse, Havemann, Heeg, Hellwig, Herzum, Heufelder, Hildebrandt, Hilgermann, Hoffmann, Hofmann, Huffmann, Jones, Josef, Kaffarnik, Kälble, Kalbfleisch, Katschinski, Kern, Kienapfel, Kleine, Klenk, Klose, Koehler, Koolmann, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Lang, Lange, Lennarz, Lorenz, Löffler, Lührmann, Maisch, McGregor, Meinhardt, Mennel, Mittag, Moll, Mönnikes, Moosdorf, Müller R., Müller U., Mutters, Netter, Neubauer, Neumann, Nies, Niessing, Noll, Oertel, Peter, Pfab, Pfeiffer, Pohlen, Portig, Prinz, Radsak, Remschmidt, Rheder, Richter, Riedmiller, Rogausch, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schachtschabel, Schlegel, Schmidt, Schüffel, Schulz, Schwarz, Seifart, Seitz J., Seitz R., Seyberth, Simon, Sommer, Slenczka, Steininger, Stinner, Sodomann, Strempel, Sturm, Teinmetz, Strempel, Thomas, Vogt, Vohland, Voigt, Wagner H.J., Wagner U., Weihe, Werner, Wesemann, Westermann, von Wichert, Wilke, Wolf, Zelder.

Im praktischen Jahr im Kreiskrankenhaus Siegen (akademisches Lehrkrankenhaus der Philipps- Universität Marburg):

Gehrke, Hamann, Ninnemann, Nordmeyer, Schulte, Schött, Trux.

9.8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt allen, die zur Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Professor Dr. med. M. Rothmund möchte ich an dieser Stelle besonders für die freundliche Überlassung des Themas danken und meiner Bewunderung für seine Arbeit Ausdruck verleihen.

Bei Herrn Professor Dr. med. Chr. Hasse bedanke ich mich ganz ausdrücklich für seine hilfreiche und freundliche Betreuung, die Ratschläge des Erfahrenen und die gute Zusammenarbeit.

Für die engagierte und geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit danke ich sehr Herrn Dr. H. Sitter.

Mein Dank gilt auch Herrn Privatdozent Dr. Fischer sowie den Schwestern und Mitarbeitern der Allgemeinchirurgischen Poliklinik für die Hilfe bei der Nachuntersuchungssprechstunde und Frau Schönert für ihre freundliche Kooperation.

Bedanken möchte ich mich bei den Damen und Herren des Zentrallabors von Herrn Professor Dr. Gressner und des endokrinologischen Labors von Herrn Professor Dr. Arnold für die Aufarbeitung der Proben.

Ich danke Herrn Professor Dr. Archibald J. Malcolm, Spezialist für Weichteil- und Knochenpathologie, Direktor der Abteilung für Pathologie am Royal Shrewsbury Hospital, Shrewsbury, England, für die Zur-Verfügungstellung seiner histologischen Präparate und seiner Fotos von makroskopischen Präparaten und Röntgenbildern.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, vor allem meiner Mutter, für die Unterstützung und Anteilnahme während meines gesamten Medizinstudiums und der Durchführung der Dissertationsarbeit. Meiner Schwester Lisa danke ich sehr für das gründliche Korrektur-Lesen, vor allem aber meinem lieben Mann Sebastian für seine Liebe und sein motivierendes Vorbild.

Ich bin dankbar für Söhnchen Ferdinands erheiterndes unbeschwertes Babylachen.